



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CAMPUS II – AREIA-PB
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

PEDRO HENRIQUE PIRES SOARES DA SILVA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR E CARCINOMA DE CÉLULAS
TRANSICIONAIS EM CÃO: RELATO DE CASO**

**AREIA
2018**

PEDRO HENRIQUE PIRES SOARES DA SILVA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR E CARCINOMA DE CÉLULAS
TRANSICIONAIS EM CÃO: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba.

Orientador: Profa. Dra. Gisele Castro
Menezes.

Ficha catalográfica

S586c Silva, Pedro Henrique Pires Soares da.
CARCINOMA HEPATOCELULAR E CARCINOMA DE
CÉLULAS
TRANSICIONAIS EM CÃO: RELATO DE CASO / Pedro
Henrique
Pires Soares da Silva. - João Pessoa, 2018.
83 f. : il.

Orientação: Gisele Castro Menezes.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Oncologia. Tumores. Fígado. Vesícula Urinária. I.
Menezes, Gisele Castro. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

PEDRO HENRIQUE PIRES SOARES DA SILVA

CARCINOMA HEPATOCELULAR E CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONAIS
EM CÃO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Gisele Castro Menezes (Orientador)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Profa. Dra. Fabiana Satake
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Médico Veterinário Residente Francisco Charles dos Santos
Universidade Federal da Paraíba

A todos que me apoiaram e/ou me criticaram ao longo da jornada por este universo; àqueles que fizeram parte de minha evolução como ser humano, especialmente os que já se foram, mas deixaram, além de muita saudade, muito aprendizado, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

A Vanessa Gomes, minha amada, a sua iluminada família (Valéria, Valdirene, Gonçalo, Ilda, Rose e tantos outros que ainda conhecerei) e a nossos filhos adotivos de 4 patas (Toddy, Vinny e Mimi). Obrigado por serem criaturas maravilhosas que tanto têm mudado minha vida positivamente, e por todo amor e apoio incondicional, especialmente nas adversidades pelas quais passamos e superamos.

A meus animais, especialmente a Jaina Proudmoore, minha filha felina, por todas as vezes que em momentos sombrios e solitários me senti desanimado, triste e frustrado, por ela ser sempre o miado que cura minha alma e pela energia e motivos que ela me deu para continuar a complexa empreitada de ser médico veterinário.

A Ozzy e outros animais que fizeram parte da minha vida e cujos espíritos iluminados partiram para o plano das boas lembranças, especialmente minha Kawaii felpuda lambisgoinha; minha “gata orc”: a Bárbara; Elizabeth II e sua índole carinhosa; meu Harley e seu carisma canino único; meu bondoso e, como todo Labrador, incondicionalmente alegre Bombom; lambão: meu gato eternamente lindo e fofo, assim como sua irmã Leona; Solanja e nossos passeios divertidos pelo mato; Xao Lin e sua fidelidade eterna; Laila e as carreiras nos passeios enérgicos pelo sítio; Teddy e seu cheirinho de alegria; Fada, balofa linda e doce; Bad Boy, um danado que não parava quieto; Bibi e seu sorriso iluminado; Melica e suas patinhas abanantes; Analu, sempre muito carinhosa, boazinha e fiel; Bionda e Porkita, e as risadas e afagos durante as brincadeiras com essas irmãs; Cadu e Powder, os gigantes gentis que guardaram o lar de minha família por toda sua existência; Duquinha, meu furão serelepe; e tantos outros.

Aos meus prodigiosos pais, Diógenes Soares da Silva e Joana Darc Pires, pelas incontáveis oportunidades que me deram, por todo amor familiar (mesmo nas adversidades e discordâncias), por serem desde sempre uma exímia referência profissional e de caráter para mim, pelos conselhos, pelas discussões e pelas preocupações constantes com meu futuro.

Às minhas queridas irmãs, Ana Luiza Pires Soares da Silva e Maria Amélia Pires Soares da Silva, por todos os anos de convivência, compartilhamento de conquistas, amor e apoio familiar, pelas brincadeiras, risadas, aprendizado e até mesmo pelas brigas!

A todos os meus familiares, dos Pires aos Soares da Silva, pelo carinho e apoio incondicional, especialmente: vovó Francisca Pires (Chiquinha), vovó Rita Soares (Ritinha), minhas tias (Dulcilene, Dulcineia, Isaura, Frânia), meus tios (Duarte, Denilson, Domingos e João Eneias) e meus primos (João Paulo (John Paull), Antônio (Toinho), Juliana (Juju), Volney (Legal Demais, Doido!), Tibério (Ganso), Natália, David, Gustavo, Amanda (Iguana Man!), Danilo e sua família, Paulo César, Rodrigo, Dayse (Daysinha), Alan, Diane e Denise).

A todas as pessoas queridas que se foram (*in memoriam*). Foram pessoas cujos virtuosos ensinamentos ecoam em minha memória, ao passo em que sigo pelo tortuoso caminho da vida: vovô Antônio Pires Galvão, vovô Zé Ferreira, Francisco Júnior Garcia (meu eterno tio Junhão de grandioso coração), Helena de Piô (Dona Helena, cujo ânimo e sabedoria são inesquecíveis) e tantos outros. Estes indivíduos deixaram, além de muita saudade, um legado de luz em meu coração, por essas e outras sou eternamente grato e reservo-lhes esta homenagem.

A minha orientadora, Professora Gisele Castro, pelas excelentes aulas de todas as disciplinas que tive a honra de pagar com sua pessoa, pelo vasto conhecimento acadêmico e espiritual que essa mulher admirável tem me passado e pela honra de poder ser seu orientando.

A todos os professores que participaram de minha formação, especialmente: Profa. Gisele Castro, Profa. Fabiana Satake, Profa. Danila Campos, Profa. Débora Navarro, Profa. Simone Bopp, Prof. Felipe Nael, Prof. Alexandre, Prof. Oliveira Caetano, Prof. Luís e Profa Ívia, Profa. Isabella Barros, Prof. Suedney, Prof. Borja, Profa. Anne Evelyne, Prof. Ricardo Guerra, Prof. Ricardo Lucena, Prof. Lara Toledo e Prof. Manuel Bandeira. Agradeço por tudo e tenho fé que um dia os professores deste país possam receber o devido valor e respeito pela importância que têm em nosso contexto social.

A todos os meus grandes amigos feitos nas disciplinas que paguei e que de alguma forma ajudaram-me e acrescentaram algo de positivo na minha vida: Lucas Rannier (Rivaldo), Givanildo, Mateus (Doido) Lacerda, Hércules Camilo (Sub-Zero), Andressa Frade (Andressinha), Ilda Mayara (Ildinha; Veia Cega 1), Ray, Suelen (Veia Cega 2), Cláudio (Crau), Vinícius Tomé (Leprechaum; Garrote), Edvaldo Pereira (Sir. Edvald), Amanda Louise (Amandinha) e outros que porventura não pude aqui lembrar. Agradeço a todas essas pessoas iluminadas e infinitamente divertidas pela ajuda mútua nas cadeiras que pagamos ao longo do curso, também pelos conselhos e, claro, pela amizade.

A Luna Kitsune Aguiar, por ter se tornado uma verdadeira irmã adotiva, pelas conversas e conselhos preciosos, pelos momentos de ‘grea’, pelas trips e trilhas sonoras divertidas e construtivas, pelas laricas e almoços deliciosos, por toda co-evolução, por ser um verdadeiro esteio nos momentos que mais precisei, pelas boas energias canalizadas, pela proteção espiritual e por ser uma das melhores amigas que fiz neste lugar chamado Areia-PB.

A Larissa Micaelle (Lare), pela amizade incrível, pelas risadas, pelos memes, pelas conversas divertidas sobre LoL e animais, pelos conselhos, pelas caronas, por ser uma prova do poder que a ajuda mútua tem de unir e reforçar os laços entre as pessoas.

A todas as amigas (recentes ou não) que surgiram na minha vida para proporcionar novas alegrias e que me deram uma motivação muito importante (principalmente na reta final do meu trabalho): Aninha Maia (Aninja; Anandamida), Liliane Trindade (Lilly), Victória, Fredy & Nelsy (Guacho também!), Judi (Jamilé, Judite, Barriga e Morcego também!), Eloi, Tayuan, Roane, Pavlos, Lu Watanabe e tantos outros.

A todas as minhas amigas de outros lugares que ficaram torcendo por mim de longe, especialmente: Lorena (Finha), Luís (Lula), Thiego (Thithi), Lucas (Cacá), Daniel (Abelha), Felipe (CDB), Wallace, Débora, Bárbara, Neilson & Tiago, Juscelino (Juscelin), Hortência (Hortinha), Agda, Tianisa, Marcial, Arthur (Moreno Tropicano), André, Mariana (Menes), e muitos outros.

A todas as outras pessoas que, de alguma forma, integraram parte importante da minha jornada e que, por motivos de celeridade, não pude mencioná-las. Meu sincero ‘Muito Obrigado’!

RESUMO

Os tumores são massas anormais de tecido cujo crescimento excede, não é coordenado com o de tecidos normais e persiste mesmo depois de cessado o estímulo iniciador. A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas onde células saudáveis adquirem malignidade e sofrem mudanças genéticas progressivas e cumulativas. O fígado é um órgão que desempenha várias funções visando a homeostase do organismo. É a maior glândula do corpo e possui grande capacidade de regeneração. Ele varia em localização intra-abdominal e em número de lobos entre as espécies veterinárias. Desordens hepáticas por vezes têm consequências de alcance sistêmico, sendo melhormente entendidas no âmbito estrutural e funcional. Neoplasias primárias de fígado representam uma parcela muito pequena de todas as que acometem pacientes veterinários e sua etiologia em cães ainda não foi totalmente esclarecida. Em humanos e em animais, o carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia hepática primária maligna mais comum. Esse neoplasma representa aproximadamente 50% das neoplasias hepáticas de animais. A vesícula urinária é outro órgão candidato a tumores, especialmente os de elevada malignidade e potencial invasivo, sendo o carcinoma de células transicionais (CCT) um exemplo clássico destes. Já foram estudadas relações dos neoplasmas vesicais com diversos fatores (Ex.: exposição a químicos da indústria petrolífera em humanos, banhos com produtos pulicidas em cães, obesidade, etc.). Apesar da baixa frequência dos tumores vesicais, a prevalência do câncer de bexiga em animais atendidos por hospitais-escola veterinários tem continuado a crescer nos EUA e no Canadá ao longo dos últimos 30 anos. Em cães, as neoplasias de bexiga são as mais comuns do trato urinário inferior e neles ocorrem com maior frequência do que em gatos. Felizmente, os tumores de vesícula urinária constituem pouco menos de 1 a 2% de todos tumores caninos e, ademais costumam acometer mais cães idosos. As neoformações do trato urinário inferior ocupam espaço na anatomia do órgão e frequentemente provocam graves consequências por conta das lesões e ulcerações na mucosa vesical. Neste sentido, são característicos os sinais clínicos de disúria, hematúria e/ou obstrução. O presente trabalho objetiva realizar uma revisão de literatura com enfoque na etiologia, no diagnóstico e no tratamento dos referidos neoplasmas. Ademais, objetiva-se descrever e discutir um caso clínico de um cão SRD, 9 anos de idade, atendido em Natal-RN, diagnosticado com os referidos neoplasmas de modo simultâneo, tratado cirurgicamente e clinicamente e, posteriormente, com quimioterapia. Após a exérese dos tumores, o cão foi acompanhado pelo veterinário clínico responsável e por um oncologista, mediante exames de rotina (USS, hematologia, bioquímica sérica, etc.), e houve uma considerável sobrevida (quase 2 anos). Essa sobrevida condiz com o que afirma a literatura veterinária sobre o CCT, e o mérito para tanto parece residir no fato de que, ao longo do curso clínico, houve total comprometimento do proprietário em seguir as orientações e grande dedicação por parte da equipe veterinária no tocante aos cuidados com o paciente.

Palavras-Chave: Oncologia. Tumores. Fígado. Vesícula Urinária.

ABSTRACT

Tumors are abnormal tissue masses whose growth surpasses, is not coordinated with that of normal tissues and persist even after cessation of the initiating stimulus. Carcinogenesis is a multi-step process where healthy cells acquire malignancy and undergo progressive and cumulative genetic changes. The liver is an organ that performs several functions aiming the body's homeostasis. It is the largest body gland and has great regeneration capacity. It varies on intra-abdominal location and number of lobes among veterinary species. Liver disorders sometimes have systemic range consequences, being better understood on structural and functional aspects. On general, primary hepatic neoplasms are a too small portion of all who affects veterinary patients and the etiology of them on dogs is still not totally clear. In humans and in animals, hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant liver neoplasm. This neoplasm represents approximately 50% of all animal hepatic neoplasms. The urinary bladder is another candidate organ for tumors, especially those of elevated malignancy and invasive potential, being the transitional cells carcinoma (TCC) an classic example of them. Relationship of bladder neoplasms with different factors has already been studied (eg: exposure to petroleum industry chemicals in humans, baths with pulicidal products in dogs, obesity, etc.). Despite the low frequency of bladder tumors, the prevalence of bladder cancer in animals attended by veterinary school hospitals has continued to grow in the USA and Canada over the past 30 years. In dogs, bladder neoplasms are the most common of the lower urinary tract and on them occur more frequently than in cats. Fortunately, tumors of the urinary bladder make up less than 1% to 2% of all canine tumors and, moreover, usually affect older dogs. Lower urinary tract neoplasms occupy anatomical space on the organ and often cause serious consequences due to lesions and ulcerations in the bladder mucosa. Regarding to this, the clinical signs of dysuria, hematuria and/or obstruction are characteristic. The objective of this study is to review the literature with focus on the etiology, the diagnosis and the treatment of the mentioned neoplasms. In addition, it aims to describe and discuss a clinical case of a SRD dog, 9-year-old, attended in Natal-RN, diagnosed with these neoplasms simultaneously, treated surgically and clinically and, further, with chemotherapy. After the tumor was excised, the dog was followed up by the responsible clinical veterinarian and an oncologist through routine examinations (USS, hematology, serum biochemistry, etc.), and there was considerable survival (almost 2 years). This survival is consistent with what the veterinary literature says about the TCC, and the merit for it seems to lie in the fact that, throughout the clinical course, there was total commitment from the owner to follow the guidelines and great dedication from the veterinary team concerning to the patient care.

Keywords: Oncology. Tumors. Liver. Urinary Bladder.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Em A: Massa tumoral hepática sendo removida	57
Figura 2 –	Amostra retirada da vesícula urinária do cão	58
Figura 3 –	Em A: Paciente logo após o fim da cirurgia	58
Figura 4 –	Fotomicrografia da amostra hepática	60
Figura 5 –	Fotomicrografia da amostra hepática. Areas multifocais	60
Figura 6 –	Fotomicrografia da amostra hepática. Padrão trabecular	61
Figura 7 –	Fotomicrografia da amostra hepática. Notar as seguintes alterações	61
Figura 8 –	Fotomicrografia de amostra vesical. Camada espessa	62
Figura 9 –	Fotomicrografia de amostra vesical. Formação ocasional	62
Figura 10 –	Fotomicrografia de amostra vesical. Intenso pleomorfismo	63
Figura 11 –	Ultrassom da vesícula urinária paciente em março	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência das classificações morfológicas de tumores hepáticos	25
Tabela 2 – Frequência das anormalidades hematológicas e bioquímicas	29
Tabela 3 – Classificação TNM para o carcinoma hepatocelular	31
Tabela 4 – Classificação TNM para tumores vesicais caninos	46
Tabela 5 – Características histológicas das lesões proliferativas uroteliais	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Antes de Cristo
ACE	Antígeno Carcinoembrionário
AFP	Alfa-Feto Proteína
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanina Transaminase
AST	Aspartato Transaminase
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BID	Duas Vezes ao Dia
CAAF	Citologia Aspirativa com Agulha Fina
CCT	Carcinoma de Células Transicionais
CIT	Células Iniciadoras de Tumor
CHC	Carcinoma Hepatocelular
COX-2	Ciclooxigenase-2
CTC	Células-Tronco Cancerígenas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase Alcalina
FelV	Leucemia Viral Felina
FeSV	Sarcoma Viral Felino
FIV	Imunodeficiência Viral Felina
FM	Fluorescência Molecular
GD-EOB-DTPA	Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic acid
GGT	Gama-Glutamil Transferase
GST α	Glutathione S-Transferase-alfa
HSA	Hemangiossarcoma
IV	Intravenoso
LSA	Linfossarcoma
MCA	Medicina Complementar Alternativa
MCM3	Fator Licenciador da Replicação do DNA
MI	Medicina Integrativa
ONIRF	Optical Near Infrared Fluorescence

OMS	Organização Mundial da Saúde
RM	Ressonância Magnética
RX	Raio-X
SRD	Sem Raça Definida
TC	Tomografia Computadorizada
TEP/CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
TNM	Tamanho; Linfonodos; Metástases
TVT	Tumor Venéreo Transmissível
UPIII	Uroplaquina III
USS	Ultrassonografia; Ultrassom
UV	Ultravioleta
VMDB	Veterinary Medical Data Base
VN	Valores Normais
XVII	Dezessete
XVIII	Dezoito
XX	Vinte

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
®	Marca Registrada
mg	Miligramas
cm	Centímetros
m ²	Metros quadrados
mm ³	Milímetros Cúbicos
kg	Kilogramas
μℓ	Microlitros
L	Litros
Gy	Grays
UI	Unidade Internacional
s/	Sem
c/	Com
<	Menor do que
>	Maior do que
cm	Centímetros
n	Número Amostral

SUMÁRIO

1	<i>NEOPLASIAS</i>	13
1.1	<i>Etimologia</i>	13
1.2	<i>Breve histórico</i>	14
1.3	<i>Etiopatogenia do câncer</i>	16
1.4	<i>Carcinogênese</i>	16
1.5	<i>Oncologia veterinária</i>	21
2	<i>NEOPLASMAS HEPÁTICOS E O CHC CANINO</i>	22
2.1	<i>Neoplasmas hepáticos</i>	22
2.2	<i>CHC (Carcinoma hepatocelular) canino</i>	34
3	<i>NEOPLASMAS DE VESÍCULA URINÁRIA E O CCT CANINO</i>	40
3.1	<i>Neoplasmas de vesícula urinária</i>	40
3.2	<i>CCT (Carcinoma de células transicionais) canino</i>	51
4	<i>RELATO DE CASO</i>	56
5	<i>DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</i>	66
6	<i>REFERÊNCIAS</i>	70

1 NEOPLASIAS

1.1 Etimologia

De acordo com Werner (2010), o termo “neoplasia” significa, literalmente, “novo crescimento”. Segundo o mesmo autor, a melhor definição sobre o que é uma neoplasia — por ser, ao mesmo tempo, concisa e completa — foi feita por Willis (1952), sendo, pois, uma massa anormal de tecido cujo crescimento excede, não é coordenado com o de tecidos normais e persiste mesmo depois de cessado o estímulo iniciador.

De maneira resumida, a nomenclatura de tumores depende da histogênese e da histopatologia do câncer em questão. A regra mais simples pertence à nomenclatura de neoplasias benignas, onde se acrescenta o sufixo “oma” ao radical que determina o tecido que originou o tumor. Por outro lado, a nomenclatura de tumores malignos é um pouco mais complexa. Neste caso, é preciso, primeiramente, considerar a origem embrionária do tecido relativo ao tumor. Segundo Costa (2014), quando a origem for nos tecidos de revestimento (epitelial) externo e interno, os tumores são denominados “carcinomas”. Quando a origem for glandular, os tumores passam a ser chamados de adenocarcinomas. Tumores Originários dos tecidos conjuntivos (mesenquimais) sofrerão o acréscimo da palavra “sarcoma” ao vocábulo que corresponde o tecido de origem. Neoplasmas de origem nas células blásticas têm o sufixo “blastoma”.

Com base em Costa (2014), em se tratando das exceções na nomenclatura de tumores, podem ser citadas:

1- Os tumores epônimos costumam ser malignos e recebem em sua nomenclatura o nome do responsável pela sua descoberta (por exemplo: tumor de Wilms (nefroblastoma), tumor de Krukemberg (adenocarcinoma mucinoso metastático para ovário);

2- Em termos histopatológicos, neoplasmas podem receber nomes complementares no intuito de sua morfologia ser melhor esclarecida macro e microscopicamente (por exemplo: carcinoma ductal infiltrante, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma medular);

3- Neoplasias malignas e benignas podem apresentar mais de uma linhagem celular, isto é, epitélios múltiplos. Portanto, além do sufixo correspondente à sua malignidade/benignidade, recebem também o radical etimológico correspondente aos tecidos de origem (por exemplo: fibroadenoma, angiomiolipoma);

4- Certas neoplasias malignas recebem erroneamente o sufixo “oma” apenas por não apresentarem uma variante benigna, como é o caso dos linfomas, melanomas e sarcomas — onde o mais correto, por exemplo, seria, respectivamente: linfossarcoma e melanossarcoma;

5- Alguns cânceres são reconhecidos por outros nomes que não dizem respeito à denominação pelos critérios histogenéticos ou morfológicos (por exemplo: mola hidatiforme (corioma) e micose fungóide (linfoma não Hodgkin cutâneo).

1.2 Breve histórico

É compreensível que a origem das neoplasias seja um assunto muito relacionado com a história da humanidade. A literatura relata que aproximadamente 1538 A.C., no Egito antigo, já havia certa evidência médica sobre o diagnóstico e tratamento de cânceres no *Ebers papyrus* (DAVID; ZIMMERMAN, 2010).

Segundo Sudhakar (2009) algumas teorias já tentaram elucidar a doença, a saber: (1) A teoria humoral (criada pelo grego Hipócrates, embasada no desequilíbrio dos fluidos corporais e aceita ao longo de quase toda a idade antiga e média por 1300 anos); (2) A teoria da linfa (aceita ao longo do século XVII, propunha o câncer como oriundo da linfa advinda do sangue); (3) A teoria do blastema (no século XVIII, Johannes Müller e Rudolf Virchow demonstraram que um neoplasma vinha de células e não da linfa); (4) A teoria da irritação crônica (Rudolf Virchow adicionou a irritação crônica como outra raiz etiológica para o câncer); (5) A teoria do trauma (aceita entre 1800 a 1920, tinha os traumas como importantes agentes causadores da doença); (6) A teoria dos parasitas (até o século XVIII, alguns cientistas acreditavam que a doença era contagiosa e espalhada por parasitas).

Entre 1943 e 1945 foi desenvolvido o sistema de estadiamento TNM por Denoix (1946). O desenvolvimento deste sistema de fato foi um marco importante na ciência oncológica como um todo, sendo que o mesmo continua sendo aprimorado/discutido e segue desempenhando papel primordial na obtenção de prognósticos em diversos casos.

Devido à relevância e à recorrência da doença, é também presumível a grande importância do tratamento do câncer dentro da história da ciência médica. Chu e Devita (2008) afirmam que a cirurgia e a radioterapia dominaram o campo do tratamento antineoplásico nos anos 1960, contudo, pouco tempo depois, dados de outros estudos mostraram que a modalidade quimioterápica combinada a outros métodos terapêuticos poderia ser valorosa no tocante à cura de vários cânceres avançados.

Em tese, graças às ferramentas diagnósticas fornecidas pelos avanços em ciências como a imagiologia, a histopatologia e a patologia clínica, o diagnóstico de vários tumores é cada vez mais aprimorado e preciso. Neste âmbito, por exemplo, a radiografia tem sido o esteio do diagnóstico por imagem por décadas, porém a ultrassonografia (USS), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) tornaram-se rotineiros em alguns hospitais veterinários tidos como referência no exterior (LAMB, 2016).

O tratamento contra o câncer também foi algo dinâmico ao longo da história humana. Segundo Chu e Devita (2008), o advento da quimioterapia veio no começo do século XX com o pioneirismo do químico alemão Paul Ehrlich, que utilizou modelos animais para testar o efeito de uma série de substâncias em doenças e, ademais, cunhou o termo e o resumiu como o uso de químicos para o tratamento de moléstias (EHRlich, 1877). Após a década de 60, observações posteriores criaram oportunidades para a aplicação de drogas em conjunto com outras modalidades terapêuticas (cirurgia e/ou tratamentos radioativos, por exemplo), principalmente no sentido de lidar com as problemáticas dos efeitos colaterais, do tempo de recuperação do paciente e das micrometástases.

O advento da imunoterapia também é citado como historicamente relevante na terapia anticâncer (REGAN et al., 2016; SUDHAKAR, 2009). Essa modalidade faz uso de agentes biológicos que podem ser produzidos de maneira laboratorial (Ex.: interferons e interleucinas). O mecanismo de ação destes consiste em mimetizar os sinais utilizados pelo próprio corpo quando do combate ao crescimento tumoral. Ademais, continuam sendo realizadas grandes descobertas a despeito das terapias anti-câncer e tratamentos adjuvantes na medicina humana e animal. Estas ferramentas podem possuir enorme potencial em prevenir, atenuar ou até mesmo reverter o processo de carcinogênese.

Na contemporaneidade, o câncer já foi considerado a segunda maior causa de morte em humanos no mundo — ficando atrás apenas das mazelas cardiovasculares, sendo que, nos Estados Unidos, metade dos homens e um terço das mulheres desenvolverá câncer ao longo de suas vidas (SUDHAKAR, 2009). Em animais, MacEwen e Withrow (2007) relataram que 45% dos cães com mais de 10 anos morrem por alterações sistêmicas relacionadas ao câncer todos os anos.

A partir do avanço da ciência oncológica concomitante a décadas de pesquisa, fica evidente o quanto as neoplasias foram e ainda continuam sendo bastante estudadas, bem como sua importância no cenário da saúde coletiva. Com o avanço dos estudos oncogenéticos, por exemplo, vários cânceres poderão ser previstos e, portanto, prevenidos. A partir dos avanços

científicos é, pois, esperável a progressão na compreensão da doença, novas abordagens diagnósticas e terapêuticas e, talvez, até mesmo sua cura.

1.3 Etiopatogenia do câncer

De maneira geral, um dos consensos mais aceitos pela comunidade científica para explicar o aumento da casuística das neoplasias ao longo das últimas décadas é o de que quanto mais os animais e pessoas vivem, maior a exposição aos agentes carcinogênicos do ambiente. Contudo, a ciência é dinâmica e o desenvolvimento da mesma parece ser proporcional ao desenvolvimento de novos relatos, hipóteses e abordagens que expliquem a etiologia e outros aspectos dos neoplasmas.

A teoria reducionista tem o câncer como doença genética, ou seja, resultado de mutações inevitavelmente progressivas em relação ao avanço do tempo e ocorridas em certos genes do genoma da célula, especialmente naqueles envolvidos em mecanismos de reparo do DNA (TEIXEIRA, 2007). Entretanto, sob outra óptica, Duesberg (2007) postulou a anormalidade cromossômica como uma causa mais evidente para o câncer em seu artigo publicado na *Scientific American* intitulado “*Chromosomal Chaos and Cancer*”, e, portanto, rejeita a teoria reducionista.

Há alguns anos descobriu-se acerca da existência das células-tronco cancerígenas (CTC) (ou células iniciadoras de tumor — CIT) nos tumores. Propõe-se que o crescimento tumoral é mantido por uma subpopulação distinta dessas CTCs, onde estas possuem capacidade de auto-regeneração e, além disso, induzem a produção de linhagens heterogêneas de oncócitos (CLARKE et al., 2006; MICHISHITA et al., 2014). Utilizando a análise de citometria de fluxo para marcadores de células-tronco/progenitoras, já foi possível a identificação de CITs em vários tumores sólidos incluindo alguns de mama, fígado e cólon (AL-HAJJ et al., 2003; O'BRIEN et al., 2007; RICCI-VITIANI et al., 2007; MICHISHITA et al., 2014).

1.4 Carcinogênese

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas. A priori, as células adquirem malignidade e sofrem alterações genéticas progressivas e cumulativas. Os genes afetados geralmente são os responsáveis pelo controle do ciclo celular, pelo reparo do DNA e/ou pela apoptose. As mutações nos mesmos podem originar crescimento celular desordenado, bem

como células com alta capacidade metastática. Essas alterações genéticas também podem ocorrer justamente nos proto-oncogenes, os quais são responsáveis pelos mecanismos reguladores do desenvolvimento celular (TEDARDI et al., 2016). As mutações acumuladas ocasionadas pelos fatores micro e macroambientais propiciam alterações nos proto-oncogenes e nos genes supressores de tumor. A partir daí, ocorre desequilíbrio nos mecanismos homeostáticos de proliferação e diferenciação celular e de apoptose. Entretanto, o tumor venéreo transmissível de cães parece representar uma exceção à carcinogênese padrão, pois ele decorre da implantação de células tumorais de um animal portador para outro saudável (WERNER, 2010).

De acordo com Werner (2010), estima-se que tumores mais agressivos, como os do pulmão e do cólon, dobram de tamanho a cada 2 ou 3 meses em pessoas, porém não existem dados suficientes quanto à velocidade real de crescimento de tumores em animais. O mesmo autor afirmou que as células neoplásicas são geneticamente instáveis e podem sofrer novas mutações, fato este que explica tanto o porquê de algumas neoplasias benignas tornarem-se malignas, como as mudanças comportamentais de um câncer ao longo de seu curso clínico — diminuição ou aumento de sua taxa de crescimento, maior ou menor agressividade, elevação ou redução de seu potencial metastático, entre outros fatores.

Historicamente, tem-se descoberto cada vez mais acerca da influência de alguns fatores sobre a oncogênese. Tais fatores são conhecidos por alguns termos, dentre eles: “agentes oncogênicos” ou “carcinógenos” ou, mais popularmente, “cancerígenos”. Em seres humanos, por exemplo, já foram estabelecidas relações entre a ocorrência de câncer e a exposição a carcinógenos ambientais (POTTS, 1775; LIJINSKY, 1970; DRASAR; RENWICK, 1976; EL-BAYOUMY, 1992; GRIMMER, 2018), os hábitos de vida individuais (SOMI et al., 2015) e a cultura sócio-política (DIXON-MUELLER; WASSERHEIT, 1991; FREEMAN, 2004).

Segundo Tedardi et al. (2016), alguns pesquisadores classificam as causas das neoplasias em conhecidas e prováveis. As causas conhecidas são exemplificadas pelos seres animados (vírus oncogênicos, helmintos, células neoplásicas transplantadas) e pelos seres inanimados, que podem ser de natureza física (radiações UV, ionizante e atômica) ou de natureza química (agentes químicos iniciadores). Os agentes prováveis podem ser divididos em: hereditariedade, hormônios, radiação calórica, traumatismos e nutrição. Com base nessas informações é possível afirmar, portanto que a carcinogênese pode ter raiz endógena, química, física, viral, parasitária, bacteriana, nutricional e/ou hereditária.

Conforme afirmou Tedardi et al. (2016), a literatura estima que 80% das neoplasias têm origem em estímulos ambientais, na exposição a carcinógenos químicos e físicos ou em infecções por vírus oncogênicos. De fato, os chamados “agentes oncogênicos” são por vezes prontamente responsabilizados pela incidência de vários tipos de neoplasmas. Eles podem ser divididos em agentes extrínsecos e agentes intrínsecos. São exemplos de agentes extrínsecos (também conhecidos como fatores macroambientais): radiação ionizante, radiação UV, carcinógenos químicos e biológicos (vírus, bactérias, células cancerígenas implantadas (TVT) e parasitas). Os agentes intrínsecos (também conhecidos como fatores microambientais) podem ser representados por idade, dieta, efeitos hormonais e predisposição genética.

A carcinogênese química atua nas fases de iniciação e de promoção do ciclo celular. Os agentes químicos podem ser iniciadores, promotores ou ambos (TEDARDI et al., 2016). A oncogênese física pode ser desencadeada por radiação, traumas e inflamações, e os agentes físicos costumam atuar como iniciadores. A carcinogênese viral é melhor definida por seu potencial em causar desordens no ciclo celular, pois vários vírus são capazes de integrar seu próprio genoma patogênico ao da célula hospedeira. A proteína transformadora resultante deste processo é codificada por um oncogene e mantém o estado transformado do vírus no interior da célula, o que causa distúrbios nos mecanismos de replicação celular.

Exemplos antigos de estudos sobre agentes virais oncogênicos na veterinária vão desde a manifestação do sarcoma viral felino (FeSV) (FRANKEL et al., 1979) até a doença de Marek em aves (SCHAT et al., 1982). Há décadas que informações sobre vários outros vírus de sabido potencial oncogênico também foram acrescentadas à literatura médica (GROSS, 1961) e, desde então, novos conhecimentos continuaram a surgir. De acordo com Tedardi et al. (2016), 20% dos casos de linfomas felinos são atribuídos ao potencial oncogênico do vírus da leucemia felina (FeLV). Estes autores também citam que o vírus da imunodeficiência felina (FIV) também pode ter influência importante no desenvolvimento desta e de outras neoplasias em felinos, a exemplo do carcinoma de células escamosas.

A carcinogênese causada por outros agentes infecciosos costuma estar relacionada a processos de natureza crônica. No âmbito das bactérias, por exemplo, sabe-se que a *Helicobacter pylori* já foi associada a carcinoma gástrico em seres humanos (PLUMMER et al., 2015). Em se tratando de animais, foi relatado que o *Espirocerca lupi* pode estar associado ao sarcoma esofágico em cães (PAZZI et al., 2018).

Tedardi et al. (2016) afirmaram uma estimativa de que a dieta representa 20 a 30% da causa de todas as neoplasias em pessoas de países desenvolvidos. Não obstante este dado preocupante, calcula-se que 30 a 40% de todos os cânceres podem ser prevenidos apenas por

mudanças nos hábitos de vida e na dieta (DONALDSON, 2004). Já foi relatada a associação de dietas ricas em proteína animal (especialmente carne vermelha) e o câncer de cólon (SHIGEMATSU; WYNDER, 1967). Além disso, dietas ricas em gordura (especialmente as saturadas) já foram associadas à ocorrência de neoplasias de intestino grosso (JENSEN et al., 1982), de mama (COWEN et al., 2015), de próstata (SHIVAPPA et al., 2015), de endométrio (FILOMENO et al., 2015) e de pâncreas (INCIO et al., 2016). Por outro lado, são escassos os estudos que correlacionam o tipo de dieta à carcinogênese em animais (TEDARDI et al., 2016). Segundo estes autores, por meio dos resultados de algumas pesquisas realizadas em cães, constatou-se a possibilidade de fatores nutricionais atuarem como agentes etiológicos em tumores de mama, sendo que os animais que receberam alimentação caseira tiveram a mais alta prevalência de tumores. A ingestão de carnes, em especial a de suínos e bifes, também já foi definida como fator de risco no desenvolvimento de displasias e tumores mamários (ALENZA et al., 2000).

O câncer é uma doença que também pode desenvolver-se a partir do desequilíbrio hormonal. Em humanos, estrógenos e a progesterona já foram associados ao câncer de mama (CHLEBOWSKI et al., 2015) e acredita-se que atuem promovendo o crescimento celular por estimulação e liberação do fator de crescimento tumoral alfa e do fator de crescimento semelhante à insulina, bem como pela inibição do fator de crescimento tumoral beta. O hormônio do crescimento (GH) é outro que já foi associado ao aparecimento de câncer mamário em humanos (ZHANG et al., 2015). Na veterinária, o envolvimento da etiologia hormonal na carcinogênese também já foi descrito. Pode-se citar o fato de que a testosterona já foi relacionada ao desenvolvimento de adenomas perianais em uma cadela (DOW et al., 1988). Também já se sabe que os estrógenos e, em menor proporção, a progesterona influenciam o desenvolvimento do câncer de mama em cães e gatos (TEDARDI et al., 2016).

Em humanos, acredita-se que a idade avançada é caracterizada pelo decréscimo da integridade genômica, pelo prejuízo na manutenção dos órgãos (consequentemente, também, dos sistemas fisiológicos), e pelo aumento do risco do desenvolvimento de câncer. O envelhecimento dos tecidos coincide com a dominância das populações mutantes de células-tronco e progenitoras. Acredita-se que a idade está diretamente proporcional a uma maior exposição aos agentes oncogênicos, bem como à menor capacidade de autorregulação do ciclo celular pelo sistema imune, isso por conta da perda progressiva dos mecanismos de reparação do DNA.

A oncogênese genética (ou hereditária) transcorre a partir da perda de genes supressores de tumor. Quanto maior a anormalidade cromossômica em decorrência da perda

de genes, maior a chance do desenvolvimento neoplásico. A oncogênese endógena tem natureza genética e diz respeito a tumores que se desenvolvem em indivíduos sem estes terem sofrido exposição anterior a agentes cancerígenos. Segundo Tedardi et al. (2016), mutações espontâneas defeituosas nas células aumentam de 10 a 1000 vezes após a exposição a agentes mutagênicos. No genoma, as causas desses eventos podem ser: depurinações (frequência média de 10^4 eventos/célula/dia), desaminação de citidina e uridina (frequência média de 20/célula/dia) e danos oxidativos ao DNA oriundos de radicais livres, bem como por erros no mecanismo da DNA polimerase.

Meuten (2016) afirmou que, embora tenham sido descobertos danos genéticos especificamente associados ao aumento do risco de desenvolvimento de tumores em se tratando de algumas famílias humanas, não se pode afirmar o mesmo na medicina veterinária. Nesta esfera, são escassos os estudos que tentaram elucidar a relação entre as predisposições familiares e os neoplasmas. A título de exemplo, um longo trabalho laboratorial envolvendo Beagles revelou uma susceptibilidade tumoral ligada a níveis familiares sob um padrão similar ao encontrado em humanos (SCHAFER et al., 1998; MEUTEN, 2016). Foi descoberto também sobre a existência de tendências congênitas no desenvolvimento de melanomas em porcos miniatura Sinclair e Hormel, bem como em suínos Duroc-Jersey (OXENHANDLER et al., 1979; MEUTEN, 2016). Não obstante, de acordo com Werner (2010), a maior incidência de certas neoplasias em determinada espécie, raça ou grupo de animais relacionados não significa, necessariamente, que ela seja hereditária. O que pode ocorrer é apenas a maior susceptibilidade de alguns indivíduos a um determinado agente causal ubíquo.

Não menos importante que na medicina humana, o câncer é a principal causa de morte em cães e a prevalência dessa doença vem aumentando continuamente, provavelmente em função da maior longevidade dos animais. Acredita-se que esta seja consequência da melhor nutrição, bem como do avanço das práticas médicas preventivas e das medidas terapêuticas (GOBAR et al., 1998; BRUNNER et al., 2010). Mostram-se cada vez mais necessários os estudos sobre a incidência, o diagnóstico, a causa e o tratamento de neoplasias em animais. Por vezes a etiologia de alguns neoplasmas não está completamente elucidada e o câncer tem sido historicamente cada vez mais associado às principais causas de morte em pacientes veterinários segundo vários estudos (BRUNSON, 1982; MICHELL, 1999; BENTUBO, 2007); (PROSCHOWSKY et al., 2003; FIGHERA et al., 2008; HORTA et al., 2012).

1.5 Oncologia veterinária

Moulton (1978) afirmou no livro “*Tumors in domestic animals*” que, até aquela época, a maioria dos estudos acerca da incidência de tumores em animais domésticos havia sido de discussões baseadas em coleções de casos e não de discussões sobre a incidência dos tumores. Trinta e oito anos depois, já na quinta edição do mesmo livro e após considerável tempo decorrido, Meuten (2016) relatou que, embora (ainda) não seja possível determinar com precisão o número de neoplasias incidentes em animais a cada ano, vários estudos tentaram determinar as taxas gerais de incidência dos neoplasmas em vários países, especialmente no tocante a cães de raças puras.

Segundo Kubota et al. (2013), são poucos os estudos epidemiológicos acerca da incidência de neoplasmas em animais domésticos. Ainda que escassos, tais trabalhos podem ser a pedra angular de notáveis descobertas. Em termos de oncologia veterinária, parece haver a predominância dos relatos de caso sobre grandes estudos epidemiológicos, diagnósticos e/ou terapêuticos. Isso provavelmente decorre dos inúmeros obstáculos para a realização desses estudos, os quais, como em qualquer pesquisa, variam desde a falta de um número de animais ideal (isto é, um número amostral (n) baixo ou insuficiente para atribuir precisão e credibilidade), até a carência de financiamento e as barreiras geosociopolíticas. Faz-se mister, porém ratificar que a maior quantidade de relatos de casos não subvaloriza a importância destes no âmbito científico; pelo contrário: eles fornecem dados às pesquisas posteriores e propiciam informação e possibilidades clínicas à comunidade veterinária.

Em se tratando dos estudos relativos ao tratamento do câncer, o potencial para novas possibilidades terapêuticas por vezes é perdido em função de alguns fatores. Um deles, por exemplo, é que são escassas na oncologia clínica veterinária as pesquisas baseadas em evidências dentro do escopo da medicina complementar e alternativa (MCA), bem como da medicina integrativa (MI), o que é presumível (infelizmente), pois, tipicamente, o financiamento científico em larga escala é reservado aos projetos com maior potencial de lucro, como no caso de novas drogas patenteadas (BARTGES; RADITIC, 2014).

Por mais que ainda haja muitas dificuldades, é de bom grado o fato de todos esses estudos e relatos terem recebido atenção e se tornado uma tendência ao longo do aprimoramento histórico da oncologia veterinária. As descobertas das relações entre neoplasmas e determinados fatores (ex.: raça ou a espécie) auxiliam desde a compreensão etiológica do câncer animal até a sua prevenção, seu diagnóstico e seu tratamento.

2 NEOPLASMAS HEPÁTICOS E O CHC CANINO

2.1 Neoplasmas hepáticos

2.1.1 Introdução

O fígado é um órgão que desempenha várias funções visando a homeostase do organismo. Ele é considerado a maior glândula do corpo — representa 3 a 5% do peso corpóreo em carnívoros, 2% a 3% nos onívoros e apenas 1% a 1,5% em herbívoros adultos — e varia em localização intra-abdominal e em número de lobos entre as espécies veterinárias (DYCE et al., 2004). Os hepatócitos são as células funcionais do fígado e assemelham-se entre as espécies domésticas — são células poliédricas com um ou dois núcleos redondos (SAMUELSON, 2007). Juntamente com o sistema portal, essas células atuam diretamente na síntese de moléculas grandes e complexas liberadas para o sangue, bem como de substâncias absorvidas no intestino (SOUZA et al., 2013).

2.1.2 Etiologia

A maioria dos tumores hepáticos de humanos são secundários a quadros de hepatite crônica causada por infecção pelo vírus da hepatite B ou C, bem como pela cirrose hepática. (MACDONALD, 2001; MICHISHITA et al., 2014). Na literatura veterinária, não obstante a variabilidade estatística, alguns autores já entraram em consenso sobre os tumores hepáticos primários não serem comuns nas espécies domésticas (PATNAIK et al., 1981; GUILFORD; STROMBECK, 1996). Liptak et al. (2004) relataram que tais tumores contabilizam apenas 0,6% a 1,5% de todos os tumores caninos e 1,0% a 2,9% de todos os neoplasmas felinos. Terra et al. (2016) estimaram que as neoplasias hepatobiliares primárias são raras em cães e gatos, representando cerca de 2,6 e 5,5% de todos os tumores nessas espécies, respectivamente. Ciaputa et al. (2016) afirmaram que neoplasmas hepáticos primários representam 0,6% a 12,5% de todos os tumores de cães e geralmente são malignos.

Ao contrário dos cães, nos quais a maioria das neoplasias de fígado é maligna, por volta de 65% das neoplasias hepáticas primárias dos gatos são benignas (TERRA et al., 2016). Não obstante, estes mesmos autores ainda afirmaram que as neoplasias benignas de origem mesenquimal são de rara ocorrência no parênquima hepático de ambas as espécies.

Na oncologia veterinária, alguns trabalhos parecem corroborar com as hipóteses sobre a alta incidência de tumores ser proporcional ao envelhecimento dos pacientes. Em algumas espécies domésticas, já foi estimado que as neoplasias hepáticas ocorrem mais entre 7 a 15 anos de idade (GRECCO; SCHUCH, 2006). De acordo com Ciaputa et al. (2016), estudos veterinários de prevalência anteriormente realizados (MADEJ; NOWAK, 2006; NOWAK et al., 2010) relataram que a maior incidência de tumores hepáticos em cães encontra-se na faixa etária de 7 a 11 anos. Apesar disso, tumores de fígado em caninos jovens também já foram relatados (TESHIMA et al., 2013).

2.1.3 Patogenia

Os tumores do fígado podem desenvolver-se de hepatócitos, ductos biliares ou qualquer outro tecido hepático (CIAPUTA et al., 2016). Segundo Leyva et al. (2018), similarmente às massas esplênicas, as massas tumorais hepáticas das espécies animais podem ser benignas (Ex.: hiperplasia nodular, hematopoiese extramedular, cistos, abscessos, hematomas, etc.) ou malignas (Ex.: carcinoma hepatocelular (CHC), linfossarcoma (LSA), histiocitose maligna, hemangiossarcoma (HSA), carcinomas/sarcomas metastáticos, etc.).

2.1.4 Sinais clínicos

As doenças do fígado por vezes têm consequências de alcance sistêmico e, portanto, são melhormente entendidas no âmbito estrutural e funcional. Juntamente com os distúrbios pancreáticos, elas representam importantes causas de morbidade e mortalidade em cães e gatos (LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016). As neoplasias hepatobiliares são sintomáticas em aproximadamente 75% dos cães e 50% dos gatos (TERRA et al., 2016). De acordo com estes autores, as manifestações clínicas mais comumente observadas são anorexia, inapetência, letargia, perda de peso, vômito, polidipsia, poliúria e ascite. Fraqueza, ataxia e convulsões podem ocorrer em decorrência de hipoglicemia e encefalopatia hepática paraneoplásicas ou por metástases no sistema nervoso, porém, felizmente, acontecem em menor frequência. O sinal clínico de icterícia raramente é observado, sendo mais comum em cães com carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos e tumores neuroendócrinos difusos. É possível, também, uma sintomatologia semelhante à de insuficiência hepática. Não obstante, os sinais clínicos relacionados às neoplasias hepáticas por vezes são vagos e inespecíficos e raramente

permitem a diferenciação entre um tumor primário e tumores metastáticos ou doenças hepatobiliares não neoplásicas.

Kinsey et al. (2015) verificaram em um estudo com 117 cães submetidos à lobectomia hepática para remoção de massas que 82 (70%) tiveram sinais clínicos que de fato puderam ser atribuídos às massas hepáticas removidas, sendo que os sinais clínicos mais recorrentes foram: letargia (42/117, 36%), inapetência (31/117, 26%), êmese (29/117, 25%), perda de peso (27/117, 23%), anorexia (24/117, 21%), diarreia (19/117, 16%), poliúria/polidipsia (16/117, 14%), convulsões (4/117, 3%), melena (3/117, 3%) e ataxia (2/117, 2%). De modo geral, dados de estudos como este e outros (Tabela 1) norteiam desde as estratégias diagnósticas até as abordagens terapêuticas na clínica veterinária do paciente oncológico hepatopata. Eles fornecem informações que se tornam instrumentos importantes para o profissional veterinário desempenhar seu trabalho com qualidade clínica e precisão diagnóstica.

2.1.5 Metástases

Assim como os pulmões, o fígado é um local bastante predisposto às metástases. Segundo Ciaputa et al. (2016), tumores hepáticos primários ocorrem com uma frequência bem menor do que a das metástases de tumores malignos para o fígado. Estes autores também afirmaram que todos os tumores malignos sistêmicos são capazes de fazer metástase para o fígado. As neoplasias que mais comumente fazem metástase para o órgão em questão são: carcinomas gastrointestinais, carcinomas de vesícula urinária, cânceres pancreáticos, cânceres pulmonares, cânceres de mama, cânceres de rim e melanossarcomas.

Em humanos, estima-se que metástases para o fígado ocorrem com uma frequência 20 vezes maior do que a incidência de tumores hepáticos primários (CIAPUTA et al., 2016). Em cães, o câncer hepático metastático também é mais comum e 2,5 vezes mais frequente do que os tumores primários de fígado, sendo que a maioria dos tumores secundários dessa espécie são metastáticos de baço, de pâncreas e de trato gastrointestinal (LIPTAK et al., 2004). Conforme relataram tais autores, o fígado também pode ter tumores associados a outras neoplasias do sistema linfático/hematopoiético e, ainda, ser acometido por vários processos malignos, entre eles o linfoma, a histiocitose maligna e a mastocitose sistêmica.

2.1.6 Tumores hepáticos

As proliferações hiperplásicas e neoplásicas primárias do sistema hepatobiliar podem surgir a partir de hepatócitos, do epitélio dos ductos biliares ou na vesícula biliar, bem como de elementos mesenquimais (Ex.: tecido conectivo e vasos sanguíneos). Em cães e gatos, os tumores hepáticos primários podem ser divididos em 4 categorias: hepatocelulares, colangiocelulares, neuroendócrinos (ou carcinoides) e mesenquimais (sarcomas), sendo que as variantes malignas são mais comuns em cães, enquanto que as benignas são características de gatos (LIPTAK et al., 2004; TERRA et al., 2016). De acordo com sua apresentação, os tumores primários de fígado também podem ser classificados em 3 tipos (Tabela 2): massivos, nodulares e difusos. Neoplasmas hepáticos massivos são os mais recorrentes e caracteristicamente constituem-se de massas grandes e solitárias confinadas a um único lobo hepático; tumores nodulares são massas multifocais que envolvem vários lobos; tumores difusos aparecem ao longo dos lobos hepáticos e podem ocorrer devido à coalescência nodular ou à supressão do parênquima hepático (KINSEY et al., 2015).

Tabela 1: Frequência das classificações morfológicas de tumores hepáticos primários malignos em cães.

TIPO DE TUMOR	MASSIVO	NODULAR	DIFUSO
Carcinoma hepatocelular	53% - 84%	16% - 25%	0% - 19%
Carcinoma de ducto biliar	37% - 46%	0% - 46%	17% - 54%
Tumor neuroendócrino	0%	33%	67%
Sarcoma	36%	64%	0%

Adaptado de: Liptak et al. (2004).

2.1.7 Diagnóstico

Terra et al. (2016) relataram que em 50 a 75% dos casos é detectada organomegalia cranial e/ou presença de massa abdominal cranial palpável no exame físico de cães com hepatopatia neoplásica. Os referidos autores também afirmaram que a avaliação dos tumores hepatobiliares pela palpação abdominal pode ser dificultosa nos casos de massas nodulares e difusas que não estejam relacionados com hepatomegalia ou quando o fígado estiver em localização cranial e profunda aos arcos costais.

No âmbito do diagnóstico das neoplasias hepáticas, destacam-se por sua utilidade alguns exames complementares, a saber: a avaliação ultrassonográfica abdominal, o raio-x abdominal e a laparotomia exploratória para remoção de massas e coleta de amostras para

exame histopatológico (método confirmatório). Outros exames laboratoriais, a exemplo da bioquímica sérica e do hemograma, auxiliam no sentido do levantamento das suspeitas e dos diagnósticos diferenciais.

2.1.7.1 Imagem

No fígado, a detecção das massas neoplásicas pode ser realizada por exames como o raio-x (RX) e o ultrassom (USS) abdominal/torácico. A partir do raio-x, podem ser identificados indícios radiográficos que sugiram metástases — especialmente as pulmonares. O exame radiográfico pode ainda detectar massas no abdômen cranial direito e/ou o aumento geral do órgão (hepatomegalia), bem como o desvio caudolateral ou cranial do estômago para a esquerda (Terra et al., 2016). Enquanto que o exame radiográfico se restringe mais a identificar variações no tamanho, no conteúdo e na topografia orgânica, a ultrassonografia tem sido um grande subsídio na avaliação de animais com doença abdominal e com frequência é acessível em pequenas clínicas e hospitais veterinários (GRIEBIE et al., 2017).

Exames mais avançados como o USS e a tomografia computadorizada (TC) incrementam melhor a suspeita clínica a partir de informações mais específicas e precisas. Em se tratando da localização ultrassonográfica das massas hepáticas em cães, Wormser et al. (2016) tiveram o USS como um método específico, mas não sensível, mas também concluíram que a precisão do mesmo na localização do tumor foi influenciada pelo local deste, bem como pela presença de patologias hepáticas adjacentes. Alguns fatores que mais afetam a precisão do USS no contexto da localização de tumores hepáticos são: o tamanho do tumor, sua localização, a presença de gás intestinal e a experiência do ultrassonografista (GINALDI et al., 1980; QUAIA et al., 2006; WORMSER et al., 2016).

O'Brien (2004) relatou que, em cães, o uso de ultrassonografia harmônica contrastada melhora a capacidade diagnóstica na diferenciação de lesões hepáticas malignas e benignas. Segundo Wormser et al. (2016), embora alguns estudos tenham avaliado em cães se massas hepáticas malignas e benignas podem ser significativamente diferenciadas por diferentes metodologias de ultrassom contrastado (O'BRIEN et al., 2004; O'BRIEN, 2007; IVANČIĆ et al., 2009; NAKAMURA et al., 2010; KEMP et al., 2013), não há relatos acerca da precisão deste quanto à determinação do local das neoplasias. A precisão na localização das massas constitui-se de um importante fator no âmbito do planejamento cirúrgico, por isto seria interessante enfatizá-las no âmbito dos estudos ultrassonográficos. Apesar de sua grande

frequência e acessibilidade na rotina veterinária, a USS também possui limitações quanto ao exame do fígado, havendo, pois, técnicas imagiológicas superiores à mesma.

Dentro da medicina como um todo, são notáveis a necessidade e a tendência pelo desenvolvimento e estudo de novas técnicas de imagem que superem as limitações das convencionais e que, a partir daí, acrescentem maior precisão diagnóstica à rotina. Segundo Zhang et al. (2018), diversas modalidades imagiológicas avançadas têm ganhado terreno no diagnóstico do câncer hepático, incluso a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (TEP/CT) (HONG et al., 2017), ressonância magnética (RM) (ISLAM et al., 2017), e fluorescência molecular (FM) (MIYATA et al., 2017).

O uso da ressonância magnética (RM) já se mostrou bastante útil no diagnóstico de lesões hepáticas em humanos (HUPPERTZ et al., 2004) a tendência é que o mesmo aconteça em animais. Fukushima et al. (2012) e Kutara et al. (2014) já relataram que na espécie canina a TC é uma ferramenta útil na diferenciação entre carcinomas hepáticos, hiperplasias nodulares e massas metastáticas, bem como para demonstrar melhor as características de carcinomas, de adenomas e de hiperplasia nodular no órgão.

No geral, é evidente a importância do diagnóstico por imagem, pois este pode ajudar a determinar se a doença hepatobiliar está ou não presente; identificar a causa de eventual hepatopatia secundária; ajudar no diagnóstico de doenças hepatobiliares específicas; e gerar informação prognóstica (LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016).

2.1.7.2 Avaliação microscópica

A histopatologia e a citologia são exames essenciais no âmbito do diagnóstico na oncologia, principalmente para a consolidação do mesmo e para a classificação/estadiamento de tumores. Para a maior parte das doenças hepáticas, a avaliação histopatológica é necessária com vistas a fechar o diagnóstico, sendo esta, inclusive, tipicamente utilizada como referência padrão quando a precisão de outros exames é avaliada (LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016). Contudo, como todo método, este também possui limitações. Riscos cirúrgicos, riscos anestésicos, maior custo em relação à citologia e a natureza invasiva do procedimento quando da necessidade de biópsia cirúrgica integram as limitações da histopatologia.

A abdominocentese para análise do fluido peritoneal nos casos de animais neoplasicamente hepatopatas portadores de ascite é citada como possibilidade de exame complementar. Ela pode ser empregada com o fim de identificar marcadores tumorais (ZHU

et al., 2015) e/ou células neoplásicas na amostra coletada (fluido ascítico) — principalmente em pacientes com doença avançada (Terra et al., 2016).

Segundo Terra et al. (2016), a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) e a biópsia hepática guiada por USS são técnicas minimamente invasivas que podem auxiliar no diagnóstico dos tumores hepáticos, principalmente nos casos de suspeita de linfoma e mastocitoma hepáticos, assim como na diferenciação entre neoplasia de fígado, lipidose hepática e hepatite supurativa. Conforme relataram estes autores, foi demonstrado por Kaup e Neumann (2005) que a citologia aspirativa guiada por USS pode ter sua eficácia diagnóstica aumentada pela avaliação imunocitoquímica do marcador de proliferação celular Ki-67 (anticorpo monoclonal). Em relação a isto, foi verificado que amostras tumorais apresentaram um percentual de 50% de células positivas para este marcador contra ausência de marcação ou marcação de poucas células nas enfermidades hepáticas não neoplásicas.

2.1.7.3 Exames laboratoriais

Assim como ocorre no caso dos sinais clínicos, os exames laboratoriais por vezes resultam em achados inespecíficos. Como bem demonstrado por Liptak et al. (2004) e Terra et al. (2016), exames hematológicos e bioquímicos podem apenas sugerir alterações compatíveis com doença hepática. De fato, a maioria das alterações hematológicas e bioquímicas costumam ser reflexo da estase biliar ou da lesão hepatocelular, e não necessariamente de neoplasias. Portanto, a partir da interpretação dos resultados e do histórico é preciso uma investigação mais aprofundada para fechar o diagnóstico do caso em questão, e aí entra a importância de outros exames complementares.

Como bem visto na Tabela 2, cães com neoplasmas de fígado podem apresentar alterações importantes em alguns parâmetros, e, neste sentido, destacam-se a anemia, a leucocitose e a trombocitose. Conforme dizem os estudos, a anemia normalmente é discreta, regenerativa e, principalmente, normocítica e normocrômica, acreditando-se que tenha raiz em insultos crônicos. Pensa-se que a leucocitose possivelmente esteja associada à inflamação e à necrose causada pelas massas hepáticas. A trombocitose com valores superiores a $500 \times 10^3/\mu\text{l}$ já foi relatada como presente em 50% dos cães com carcinoma hepatocelular maciço. Ademais, o tempo de coagulação prolongado e as anormalidades em fatores de coagulação também já foram descritos em cães com tumores hepatobiliares. Comparada com outros marcadores, a fosfatase alcalina (FA) sérica não é uma enzima muito específica para indicar

injúria hepática, sendo que a atividade sérica dessa enzima pode estar elevada em várias outras doenças (CENTER, 2007).

Tabela 2: Frequência das anormalidades hematológicas e bioquímicas em cães e gatos com tumores hepatobiliares.

PARÂMETRO	GATOS	CÃES
Leucocitose	NR	54% - 73%
Anemia	NR	27% - 51%
Hipoalbuminemia	NR	52% - 83%
Fosfatase Alcalina (FA) aumentada	10% - 64%	61% - 100%
Alanina Transaminase (ALT) aumentada	10% - 78%	44% - 75%
Aspartato Transaminase (AST) aumentada	15% - 78%	56% - 100%
Gama-Glutamil Transferase (GGT) aumentada	78%	39%
Bilirrubina total aumentada	33% - 78%	18% - 33%
Ácidos biliares séricos aumentados	67%	50 - 75%

NR = não reportado. Adaptado de Liptak et al. (2004) e Terra et al. (2016).

Complementar à inespecificidade dos exames padrão e à necessidade por modalidades diagnósticas mais precisas, novas classes de testes diagnósticos para doenças hepáticas vêm sendo estudadas e podem, portanto, ser de grande valia no diagnóstico de neoplasmas hepáticos. Esses testes incluem: análise de marcadores diretos e indiretos de fibrose hepática (como o ácido hialurônico); novos marcadores de injúria hepatocelular (como os microRNAs circulantes); testes quantitativos de função hepática. Os novos marcadores para doença hepática canina e felina podem servir para aprimorar significativamente o diagnóstico das neoplasias de fígado a partir da criação de testes de função hepática mais sensíveis, de testes mais específicos para identificar colestase e danos hepatocelulares, e do aumento no conhecimento acerca de características tumorais como a fibrose hepática, que só pode ser diagnosticada a partir de biópsia cirúrgica seguida por exame histopatológico (LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016).

Lidbury e Suchodolski (2016) avaliaram a utilidade dos marcadores sorológicos caninos correspondentes à fibrose hepática. Estes autores afirmaram que é preciso buscar por marcadores com alta especificidade em evidenciar insultos hepáticos (marcadores mais sensíveis do que a ALT e a AST, por exemplo) e com meia-vida plasmática relativamente curta. Este último fator torna-os facilmente detectáveis em função de injúrias recentes e, portanto, facilmente relacionados ao monitoramento da progressão do câncer, bem como ao nível de resposta de eventuais tratamentos. A glutational47 S-transferase alfa (GST α), por exemplo, é uma das quatro isoenzimas da glutational s-transferase produzidas por hepatócitos (COLES et al., 2001; LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016). Em humanos, a GST α tem meia

vida muito mais curta do que a ALT ou a AST (KNAPEN et al., 2000). Um estudo induziu lesão hepática aguda em ratos e verificou que o aumento na concentração sérica de GST α foi de magnitude maior do que as atividades da ALT e da AST (GIFFEN et al., 2002). De modo promissor, as GSTs também já foram tidas como potenciais marcadores de lesão hepática em cães e gatos (OZER et al., 2008) e, portanto, devem ser mais pesquisadas a ponto de poder integrar o leque de exames diagnósticos da rotina veterinária.

2.1.8 Prognóstico

A informação prognóstica é resultado entre a correlação entre os achados clínico-laboratoriais e as características dos pacientes oncológicos. Neste sentido, a metodologia TNM e o estadiamento clínico dos tumores resultam em prognósticos precisos e necessários para a orientação da terapêutica anti-câncer. O TNM considera a extensão e o tamanho do tumor primário (T), o envolvimento linfático deste (N) e a presença ou não de metástases (M). Segundo Patel et al. (2018), os sistemas de estadiamento para carcinomas hepatocelulares em humanos ainda não foram universalmente adotados, e talvez isso ocorra porque ainda não haja um consenso metodológico geral por parte da comunidade médica global. Esses autores citam como uma das opções para o estadiamento de carcinoma hepatocelular o sistema de classificação TNM (Tabela 3) implementado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), mas há também outras possibilidades de classificação. Como visto no caso de várias neoplasias, modelos de estadiamento de tumores em humanos por vezes podem ser aprimorados e utilizados em pacientes animais.

Kinsey et al. (2015) avaliaram a presença de alguns fatores e sua relação com a sobrevida de cães submetidos à lobectomia hepática para a remoção de massas. Neste estudo, 3 fatores foram dignos de nota no tocante à menor sobrevida no pós-cirúrgico: 1- Presença de sinais de letargia (10,2 vezes mais risco de mortalidade), 2- Ausência de taquipneia e presença de depressão respiratória (risco 4,3 vezes maior de mortalidade em comparação com cães taquipneicos do estudo), 3- Dificuldade na recuperação anestésica.

Tabela 3: Classificação TNM para o carcinoma hepatocelular.

T	Tumores
TX	Não acessível.
T0	S/ evidência do tumor.
T1	Solitário, 2 cm de tamanho, s/ invasão vascular.
T1a	Solitário e < 2 cm.
T1b	Solitário, > 2 cm e s/ invasão vascular.
T2	Solitário, > 2 cm, invasão; ou múltiplos (< 5 cm).
T3	Múltiplos, com pelo menos um > 5 cm.
T4	Tumor solitário ou tumores de quaisquer tamanho que envolvam o ramo maior da veia portal ou da veia hepática, ou tumor (es) com invasão direta de órgãos adjacentes, exceto vesícula urinária, ou com perfuração do peritônio visceral.
N	Linfonodos regionais
NX	Não acessível.
N0	S/ metástase em linfonodos regionais.
N1	Metástase em linfonodos regionais.
M	Metástases distanciadas
M0	Sem.
M1	Com.

Adaptado de: Patel et al. (2018)

2.1.9 Tratamento

De acordo com Terra et al. (2016), neoplasias hepáticas podem receber diferentes abordagens terapêuticas baseadas no tipo histológico, no padrão de disseminação tumoral e na presença de metástase regional ou a distância. Formações primárias e secundárias acometem o fígado e devem ser bem estabelecidas antes de se traçar o plano de tratamento. O objetivo, as vantagens e desvantagens de cada opção terapêutica, com foco na qualidade de vida do paciente, devem ser determinados e discutidos com o proprietário.

Em pequenos animais, há anos se sabe que o manejo adequado do paciente oncológico hepatopata depende da precisão do diagnóstico e do estadiamento das massas (JOHNSON et al., 1989). A hepatectomia extensa ou local e a quimioterapia são modalidades bastante referidas na literatura veterinária, porém novas técnicas e associações terapêuticas também tem surgido.

2.1.9.1 Cirurgia

A lobectomia parcial, completa e a hepatectomia parcial são as técnicas cirúrgicas mais utilizadas na excisão de tumores hepáticas em animais e são escolhidas baseadas na localização e dimensão dos nódulos (TERRA et al., 2016). Hemorragia é uma complicação comum nos pacientes que são submetidos à lobectomia, por isso deve ser avaliado o risco hemorrágico para cada paciente antes do procedimento cirúrgico, realizando-se a avaliação dos fatores de coagulação antes de qualquer cirurgia hepática. Isso possibilita que medidas preventivas possam ser instituídas. Com base no que afirmaram os autores supracitados, os principais procedimentos cirúrgicos para a remoção de neoplasias hepáticas podem ser resumidos nos seguintes aspectos:

Lobectomia Parcial

- 1- Separação do parênquima hepático: não acontece na região do hilo, e a cápsula hepática deve ser excisada com uma lâmina de bisturi;
- 2- Remoção da área acometida e de uma parte do tecido normal: o parênquima pode ser separado com a ponta romba de um cabo de bisturi ou com os dedos do cirurgião;

- 3- Oclusão dos pequenos vasos do parênquima hepático: podem ser ocluídos a partir de um eletrocautério. Os vasos com mais de 2 mm devem ser ligados ou ocluídos com a ajuda de grampo vascular;
- 4- Certificação de que, ao final da lobectomia parcial, não haja nenhum sangramento do parênquima hepático: após a cirurgia, as aderências omentais ocorrem naturalmente, e por isso não há necessidade de suturar o omento sobre o fígado exposto;
- 5- Suturas e Grampos: pode ser utilizado um grampeador toracoabdominal na lobectomia parcial, mas antes de usar o grampeador, deve-se fazer uma ligadura circular ou uma compressão digital para diminuir a espessura do lobo hepático e facilitar sua colocação, bem como fazer uma incisão da cápsula hepática em sua superfície convexa. Somente se deve utilizar o grampeador para esmagar o parênquima hepático e liberar os grampos.

Lobectomia completa

- 1- A aplicação de uma ligadura próxima ao hilo deve ser realizada após o esmagamento do parênquima;
- 2- Os lobos hepáticos esquerdos podem ser removidos com ligadura circular do hilo, enquanto para a remoção dos lobos centrais ou direito é necessário dissecar o parênquima separando a veia cava caudal;
- 3- Grampeadores cirúrgicos também podem ser utilizados e, nesse caso, dispensam o isolamento dos vasos lobares e ductos hepáticos. Grampeadores hepáticos tornam a técnica cirúrgica mais rápida, simples e com menor chance de inflamação no local da excisão.

Hepatectomia parcial

- 1- Pode ser utilizada quando um ou mais lobos hepáticos precisam ser removidos por conta da disseminação neoplásica;
- 2- Consiste na combinação das técnicas de lobectomia parcial e total;
- 3- Remoção de 70% do fígado é bem tolerada nos cães, porém, quando há perda de grande parte do tecido hepático, o paciente pode apresentar instabilidade hemodinâmica, diminuição de fluxo na veia porta e aumento da pressão portal.

2.1.9.2 Quimioterapia

A quimioterapia utilizada no tratamento de tumores hepáticos é de caráter sistêmico e citotóxica. Costuma ser frustrante em seres humanos e foi pouco avaliada até então em espécies animais, embora a remissão total com mitoxantrona tenha sido documentada em um cão com CHC (OGILVIE et al., 1991). No entanto, a eficácia dos agentes antineoplásicos para esse tipo tumoral ainda não foi determinada em animais (TERRA et al. 2016). Weisse et al. (2002) avaliaram a eficácia embolização arterial como medida paliativa no tratamento de cães com tumores hepáticos. Estes autores relataram que o método é praticável na terapêutica das massas hepáticas e que pode ser uma alternativa interessante no tratamento de animais com lesões múltiplas inoperáveis no parênquima hepático.

2.2 CHC (*Carcinoma hepatocelular*) canino

2.2.1 Introdução

Em humanos, o carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna de fígado mais comum no mundo (ROBERTS; YANG, 2010; GUICHARD et al., 2012; ZHANG et al., 2018). Na veterinária, o CHC também é o tumor hepático primário mais comum (PATNAIK et al., 1980; MAGNE; WITHROW, 1985), representando aproximadamente 50% das neoplasias hepáticas em animais (LIPTAK, 2013; CONSTANT et al., 2016). Trata-se de um neoplasma maligno dos hepatócitos incomum a todas as espécies domésticas, contudo já foi relatado que sua incidência é maior sobre ruminantes, particularmente ovinos (CULLEN; MACLACHLAN, 1990). Em termos clínicos, o CHC tornou-se uma doença importante tanto na medicina veterinária quanto na humana (RAMOS-VARA et al., 2001; MICHISHITA et al., 2014).

2.2.2 Etiopatogenia

Em humanos, o CHC costuma ser associado a lesões hepáticas prévias, tais como cirrose, inflamação ou infecções virais (CLAYTON et al., 2012; EASL-EORTC et al., 2012; TESHIMA et al., 2013; CIAPUTA et al., 2016). As causas prováveis ou possíveis de CHC em animais incluem aflatoxinas, nitrosaminas, aramite, trematódeos hepáticos (Ex.: *Clonorchis spp*, *Platynosomun concinrum*) e compostos radioativos como estrôncio e o cézio (GRECCO;

SCHUCH, 2006; BATISTA; DOMINGOS, 2008). Quanto aos cães, ainda não foi comprovada alguma relação entre o CHC e algum agente etiológico específico (OGIHARA et al., 2015). O carcinoma hepatocelular canino é incomum e representa de 0,6% a 1,3% de todos os tumores da espécie (TESHIMA et al., 2013; VAN SPRUNDEL et al., 2014; CIAPUTA et al., 2016). Apesar disso é o tumor primário de fígado canino mais comum (OGIHARA et al., 2015). Ao que tudo indica, cães da raça Schnauzer Miniatura são mais afetados (TERRA et al., 2016). Na maioria dos casos, essa neoplasia ocorre em cães idosos, sendo 80% dos casos em cães com 10 ou mais anos (PATNAIK et al., 1980; HAMILTON, 2000), embora também já tenha sido relatado em animais bem jovens (TESHIMA et al., 2013). A patogenia do carcinoma hepatocelular é um processo que envolve uma série de eventos, entre os quais: inflamação crônica, hiperplasia, displasia e, por último, transformação maligna (CERVELLO et al., 2012).

2.2.3 Sinais clínicos

O CHC frequentemente é assintomático quando em estágios iniciais. Neste ponto, portanto, sua detecção é um desafio. De modo geral, os sintomas surgem ao passo em que o tumor cresce (NORSA'ADAH; NURHAZALINI-ZAYANI, 2013; SOMBOON et al., 2014; KITIYAKARA et al., 2017). Os sinais clínicos que o CHC causa podem ser praticamente os mesmos de outras neoplasias hepáticas (Ex.: letargia, anorexia, êmese, perda de peso, dor à palpação abdominal, etc.) e são, pois, bastante inespecíficos. Há um relato acerca da ocorrência de hemoperitônio em um gato pela ruptura de um CHC (BROWN; SWANN, 2001).

2.2.4 Morfologia

De modo geral, carcinomas hepáticos contêm hepatócitos pleomórficos arranjados em trabéculas, além de variável quantidade de tecido conectivo fibroso e exibem diversos graus de hemorragia interna e necrose (JONES et al., 2016). O CHC é uma neoplasia maligna dos hepatócitos e usualmente envolve apenas um lobo hepático, sendo a área envolvida bem visivelmente demarcada. As massas hepáticas deste neoplasma são tipicamente constituídas de tecido friável, cinza-esbranquiçado ou amarelo-acastanhado, e podem ser subdivididas em lobos por múltiplas bandas fibrosas (CULLEN; MACLACHLAN, 1990). Em um fígado normal esse tecido é vermelho-castanho. Não obstante carcinomas hepatocelulares poderem

ser encontrados em todos os lobos hepáticos, são mais frequentes no lobo lateral esquerdo e talvez isto ocorra por este lobo constituir 1/3 do peso total do fígado (LAHAT et al., 2010; CIAPUTA et al., 2016). Cerca de 50% dos CHCs se apresentam como uma massa solitária que acomete todo o lobo hepático, o que caracteriza a forma maciça (TERRA et al., 2016).

Os CHCs caninos são macroscopicamente polimórficos e geralmente surgem como lesões (redondas e bem demarcadas) pequenas e/ou grandes, difusas e/ou infiltrativas (MULLIGAN, 1949; MONLUX et al., 1956; CENTER et al., 1992; CIAPUTA et al., 2016). As massas tumorais costumam surgir mais acima da superfície parenquimatosa do fígado do que na região envolvida pelo estroma (KAPATKIN et al., 1992).

As características histológicas do CHC são bastante similares entre humanos e cães (RAMOS-VARA et al., 2001; MICHISHITA et al., 2014). Segundo, Ciaputa et al. (2016), o aspecto microscópico de células de CHC de amostras teciduais pode variar. Elas podem ter padrão de crescimento lamelar, trabecular ou pseudoglandular, com focos de necrose e cavidades sanguíneas presentes entre os aglomerados de oncócitos (KAPATKIN et al., 1992; SCHLAGETER et al., 2014). Algumas vezes estão presentes ácinos rudimentares ou agregados de oncócitos e as células dos tumores de CHC oscilam desde o hepatócito bem diferenciado até formas atípicas ou bizarras (CULLEN; MACLACHLAN, 1990). O estroma tumoral desse tipo de tumor é formado por tecido conectivo pobremente vascularizado (POPP, 1990; VAN SPRUNDEL et al., 2013)

Segundo Ciaputa et al. (2016) as células pleomórficas de CHC podem ainda conservar alguma arquitetura dos hepatócitos. Elas costumam possuir núcleos redondos, grandes e centralizados, bem como um citoplasma levemente eosinofílico, mas células defeituosas gigantes com citoplasma basofílico e vacúolos de gordura e glicogênio também podem estar presentes (POPP, 1990). Nessa espécie de tumor, as figuras de mitose aparecem com maior frequência do que nos adenomas (ALLEMAN; RAMAIAH, 2002).

2.2.5 Potencial metastático

Na medicina humana, Katyal et al. (2000) concluíram em um levantamento retrospectivo que alguns dos locais de maior predileção do CHC metastático foram pulmão, linfonodos abdominais e os ossos. O índice metastático do CHC massivo varia de 0 a 37% nas espécies veterinárias (LIPTAK, 2013; CONSTANT et al., 2016). Conforme relataram Terra et al. (2016), os sítios mais comuns de metástase para o carcinoma hepatocelular canino são: linfonodos regionais, peritônio e pulmões. Além desses, podem ser observados focos de

metástase no coração, nos rins, nas glândulas adrenais, no pâncreas, nos intestinos, no baço e na vesícula urinária.

De acordo com Ciaputa et al. (2016), o carcinoma hepatocelular metastático é caracterizado por ser um tumor altamente diferenciado (sem expressão de vimetina), altamente maligno (forte expressão de MCM3 — fator licenciador da replicação do DNA), e, ademais, produz alfa-fetoproteína (AFP), vestígios de antígeno carcinoembrionário (ACE), citoqueratina 7 (CK7) e citoqueratina 20 (CK 20). No foco metastático, as células possuem genótipo e fenótipo em comum com o tumor primário e também têm propriedades similares às deste.

2.2.6 Diagnóstico

O carcinoma hepatocelular é difícil de ser diagnosticado clinicamente por conta de seus sinais clínicos inespecíficos (CIAPUTA et al., 2016). A sintomatologia frequentemente não aparece até estágios mais avançados do desenvolvimento tumoral, o que leva a um baixo índice de sobrevida na maioria dos casos (ZHANG et al., 2010; SONG; SUN, 2015; RONOT et al., 2016). Afora os exames mais rotineiros (Ex.: raio-x, USS, bioquímica sérica, citologia), a tomografia computadorizada e a análise da concentração sérica de alfa-fetoproteína (AFP) são modalidades diagnósticas emergentes úteis para os casos de CHC e deveriam ser incluídas na rotina de testes usados na detecção de massas hepáticas, mesmo em cães jovens (TESHIMA et al., 2013). Em humanos, por exemplo, a AFP > 200 UI/ml é um forte indício de CHC (KITIYAKARA et al., 2017). Portanto, a utilidade desse e de outros parâmetros em cães deveria ser pesquisado com o objetivo de integrá-lo ao leque de avaliações laboratoriais para o diagnóstico do CHC canino.

2.2.6.1 Imagem

Os métodos imaginológicos para diagnóstico do carcinoma hepatocelular são os mesmos utilizados na maior parte de outros tumores hepatobiliares. Neste sentido, são exames referidos na literatura médica: o raio-x (R-X) abdominal, a ultrassonografia (USS) abdominal, a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC), entre outros. O diagnóstico do CHC por TC e RM é altamente dependente de marcas radiológicas, tais como hipervascularização arterial e lavagem (*washout*) na fase venosa/tardia (TESHIMA et al., 2013). Um estudo realizado por Constant et al. (2016) relatou as principais características do

carcinoma hepatocelular pelo exame de RM contrastada com contraste GD-EOB-DTPA (*gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid*). Entretanto, mesmo tais modalidades avançadas possuem limitações. Em um estudo com coelhos e ratos com neoplasia hepatocelular induzida, Zhang et al. (2018) relataram que a combinação das técnicas de *optical near infrared fluorescence* (ONIRF) e de tomografia por emissão de pósitrons (PET) é promissora no sentido de superar algumas desvantagens de outras modalidades imaginológicas, pois promove melhor penetração tecidual.

2.2.6.2 Avaliação microscópica

A citologia e a histopatologia fornecem as ferramentas necessárias para a caracterização microscópica de vários tumores hepáticos, incluso o CHC. De acordo com Jones (2016), a invasão sinusoidal além da cápsula fibrosa ou da pseudocápsula e/ou a metástase intrahepática são critérios histológicos essenciais na definição diagnóstica do carcinoma hepatocelular. Porém essas características podem ser sutis e/ou focais em tumores bem diferenciados.

2.2.6.3 Novas modalidades diagnósticas

De modo geral, exames de imuno-histoquímica têm sido avaliados e cada vez mais úteis no diagnóstico histopatológico do CHC (TESHIMA et al., 2013; VAN SPRUNDEL et al., 2013; CIAPUTA et al., 2016). Caso seja melhor estudada e aprimorada, pode ser que tal modalidade diagnóstica torne-se rotineira e tenha valor prognóstico no tocante ao CHC de cães.

Indo de encontro a metodologias mais padronizadas, Kitiyakara et al. (2017) foram pioneiros em um estudo de prova de conceito para avaliar a possibilidade de detecção do CHC em humanos a partir do olfato canino. Os resultados desse estudo foram interessantes e demonstraram que uma precisão de 78% na detecção da neoplasia hepática pelo faro de um cão Golden Retriever treinado para farejar máscaras cirúrgicas de pacientes previamente diagnosticados com carcinoma hepatocelular. Entretanto, é preciso avaliar essa possibilidade por meio de futuros estudos clínicos mais completos antes de considerar a utilidade e a efetiva aplicação clínica do referido método.

2.2.7 Prognóstico

Em humanos, o carcinoma hepatocelular é tido como de prognóstico grave e responsabilizado por milhões de mortes (DYET, 2000; WEISSE et al., 2002). No geral, existe pouca informação sobre o prognóstico do carcinoma hepatocelular na medicina veterinária. Neste sentido, um dos estudos mais importantes foi realizado por Liptak et al. (2004) e relatou sobrevida de mais de 1400 dias (aproximadamente 3,83 anos) em cães tratados cirurgicamente para a remoção das lesões solitárias de CHC. O mesmo estudo também apontou 270 dias (aproximadamente 9 meses) de sobrevida para os cães tratados de maneira conservativa. A mortalidade pós-operatória desse estudo foi inferior a 5% e somente 10% dos cães vieram a óbito em decorrência do CHC. Portanto, há evidências sugestivas de bom prognóstico pós excisão cirúrgica do CHC canino solitário. De fato, o fígado é um órgão de sabida grande capacidade de regeneração. Por outro lado, costumam ser ineficazes os tratamentos para carcinomas hepatocelulares detectados tardiamente (KITIYAKARA et al., 2017).

2.2.8 Tratamento

A literatura veterinária cita que a remoção cirúrgica do lobohepático afetado é o tratamento mais eficaz para o CHC canino (WEISSE et al., 2002; TERRA et al., 2016). A lobectomia hepática é o melhor tratamento em estágios iniciais da doença em cães, contudo ainda não existe tratamento eficaz para pacientes caninos com CHC metastático e incompletamente excisável ou não excisável (MICHISHITA et al., 2014). Ademais, foi relatado que não há evidência substancial de que o CHC responda bem à administração sistêmica de agentes quimioterápicos em cães (WEISSE et al., 2002).

Na maioria dos casos de CHCs caninos solitários é empregada a remoção por lobectomia hepática parcial ou completa, sendo este método cirúrgico apenas paliativo quando empregado para remoção das formas nodulares ou difusas, pois ele apenas objetiva controlar a hemorragia (que é a complicação cirúrgica mais comum) ou remover uma grande massa necrótica. A hipoglicemia transitória é uma possibilidade de hepatectomias extensas, podendo ser tratada no pós-operatório através de fluidoterapia intravenosa com dextrose.

3 NEOPLASMAS DE VESÍCULA URINÁRIA E O CCT CANINO

3.1 Neoplasmas de vesícula urinária

3.1.1 Introdução

Segundo Knapp et al. (2014), a prevalência do câncer de bexiga em animais tem continuado a crescer nos EUA e no Canadá ao longo dos últimos 30 anos. De acordo com o *Veterinary Medical Data Base* (VMDB); um banco de dados de casos registrados em hospitais-escola veterinários nos EUA e no Canadá; 0,7% dos cães atendidos nos referidos hospitais em 2010 tinham neoplasia de vesícula urinária (KNAPP et al., 2014). Em cães, a bexiga é a região do sistema urinário mais acometida por neoplasias (ROSSETTO et al., 2009; CARVALHO et al., 2016). Conforme relataram Carvalho et al. (2016), carcinomas de células transicionais (CCTs) com alta malignidade são considerados exemplos clássicos de neoplasias da vesícula urinária, contudo, de modo menos comum, podem ocorrer outras formas de tumores localizados em corpo vesical (VALLI et al., 1995; LIPTAK et al., 2004; BENIGNI et al., 2006; HENG et al., 2006; BAE et al., 2007; KESSLER et al., 2008; GELBERG, 2010).

3.1.2 Etiologia

As neoplasias de bexiga são as mais comuns do trato urinário inferior de cães e gatos, e ocorrem com maior frequência nestes do que naqueles (CARVALHO et al., 2016). Felizmente, tumores de vesícula urinária constituem pouco menos de 1% (MACLACHLAN; CULLEN, 1990) a 2% (CARVALHO et al., 2016) de todos neoplasmas caninos. De modo geral, cães com 9 a 10 anos de idade costumam ser os mais acometidos pelas neoplasias vesicais, contudo o rabdomiossarcoma representa uma exceção, pois é característico de cães com menos de 2 anos. Já foi relatado que fêmeas idosas são duas vezes mais predispostas às neoplasias da bexiga (INKELMANN et al., 2011; CARVALHO et al., 2016). Além disso, algumas das raças caninas mais propensas aos cânceres vesicais são: Airedale, Beagle, Cocker Spaniel, Collie, Dachshund, Dálmata, Doberman Pinscher, Highland White Terrier, Husky, Labrador Retriever, Poodle Miniatura, Schnauzer, Shetland Sheepdog, Scottish Terrier, além de cães sem raça definida (SRD).

A etiologia dos tumores vesicais dos cães aparenta ser multifatorial, porém pouco se sabe no caso dos felinos. De acordo com Carvalho et al. (2016), quanto aos fatores desencadeadores dos tumores de bexiga, já foi sugerido que a exposição prolongada do urotélio vesical aos agentes carcinogênicos presentes na urina pode ter influência positiva no desenvolvimento tumoral. Em cães, também foi feita essa mesma relação com carcinógenos endógenos originados pelo metabolismo do triptofano. Em contrapartida, a urina dos felinos não apresenta metabólitos do triptofano, podendo ser essa uma das razões pelas quais as neoplasias vesicais sejam menos comuns nesta espécie. Também já foi relatada a associação do câncer de bexiga com componentes intermediários dos corantes à base de anilina e hidrocarbonetos aromáticos (OSBORNE et al., 1968).

Em humanos, a proximidade a indústrias petrolíferas é tida como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de bexiga (GLICKMAN et al., 1989; CARVALHO et al., 2016; YUAN et al., 2018). Neste sentido, também são conhecidos os efeitos carcinogênicos de algumas aminas aromáticas primárias produzidas e empregadas largamente na indústria; especificamente a 2-naftilamina, a benzidina e o 4-aminodifenil, que já foram associados ao desenvolvimento de carcinoma. Essas aminas também causam carcinoma vesical em cães (CARVALHO et al., 2016; PAMUKCU, 2017). O possível papel do tabaco no desenvolvimento de câncer em cães também já foi investigado e, embora o cigarro constitua fator de risco importante para o câncer de bexiga em seres humanos, a condição de fumante passivo não foi significativamente associada à ocorrência do tumor em cães (GLICKMAN et al., 1989; KNAPP et al., 2000).

Já foram feitos trabalhos citando que a exposição a produtos inseticidas, especialmente pulicidas administrados em banhos (GLICKMAN et al., 1989), podem constituir fator de risco significativo para o desenvolvimento de tumores vesicais em cães. Quanto tal afirmação, foi dito que é mais provável que os agentes responsáveis pela carcinogênese química sejam os derivados inertes do petróleo (Ex.: destilados, solventes aromáticos, poliésteres e xileno), e não os componentes inseticidas (Ex.: inibidores da colinesterase, organofosforados, carbamatos, piretrinas e piretroides). De maneira geral, a ciclofosfamida, agente alquilante com atividade antitumoral (CARVALHO et al., 2016), também já foi incriminada como causadora de carcinoma de células de transição (GUPTA; MATTHEWS, 2018).

A obesidade também já foi tida como fator de risco no tocante ao câncer vesical, pois a gordura pode servir como depósito para substâncias carcinogênicas. Os carcinógenos são liberados pelos depósitos adiposos de forma contínua e prolongada, e, por fim, acabam entrando em contato com o urotélio vesical e acionando a tumorigênese (GLICKMAN et al.,

1989; KNAPP et al., 2000; CARVALHO et al., 2016). Os principais tumores que podem acometer a vesícula urinária são: o carcinoma de células escamosas, o adenocarcinoma, os fibromas, o carcinoma indiferenciado, o papiloma e outros tumores mesenquimais.

3.1.3 Sinais clínicos

As neoplasias vesicais apresentam sinais clínicos semelhantes aos observados em outras enfermidades do trato urinário inferior. Nos casos de tumores avançados, massas ou espessamento são perceptíveis na palpação vesical. Renomegalia com hidronefrose também pode ser perceptível no exame físico. Segundo Carvalho et al. (2016), quando a massa tumoral impede a passagem de urina por obstrução do colo vesical ou da uretra, o paciente apresenta retenção urinária e estrangúria, mas quando as massas tumorais comprometem ambas as papilas ureterais, ocorre um processo gradativo de diminuição da chegada de urina à bexiga. A urina produzida segue acumulando-se nos ureteres e na pelve renal, o que culmina em hidroureteronefrose e disúria, sendo que nas duas situações o paciente apresentará indícios de uremia aguda (anorexia, prostração, vômito e desidratação, azotemia, hiperpotassemia, etc.). Em ambas há também grande risco à vida do paciente, sendo, pois, necessária alguma intervenção que reestabeleça a produção e eliminação urinária. Em outras palavras, o prognóstico é de óbito iminente a menos que a produção e a eliminação de urina possam ser restauradas prontamente.

De acordo com Carvalho et al. (2016), os animais afetados por neoplasmas vesicais geralmente apresentam um ou mais sinais clínicos de trato urinário inferior, como, por exemplo, hematúria, polaquiúria e incontinência urinária. Outras alterações decorrentes de metástases e síndromes paraneoplásicas também podem estar presentes. Hipercalcemia, osteopatia hipertrófica, hiperestrogenismo, eosinofilia e caquexia são exemplos de alterações causadas por tais síndromes. Alguns pacientes oncológicos apresentam polidipsia de provável origem psicogênica, pois não são capazes de concentrar a urina se submetidos no teste de privação de água.

3.1.4 Metástases

De acordo com Carvalho et al. (2016), os carcinomas de bexiga expandem-se por metástase em cerca de 50% dos cães e 40% dos gatos e já foram descritas metástases para ossos longos, crânio e olhos. Contudo, os órgãos mais acometidos são pulmões, linfonodos

regionais, rins, fígado e próstata. As neoplasias de origem mesenquimal também são muito invasivas.

3.1.5 Diagnóstico

As lesões uroteliais proliferativas causadas por diversos tumores vesicais são muito semelhantes entre si no que se refere às características radiográficas, ultrassonográficas e clínicas (CARVALHO et al., 2016). Por essa razão é premente a realização dos diagnósticos diferenciais nos referidos casos. Neste sentido, por exemplo, a literatura cita que a cistite polipoide cursa com formações inflamatórias benignas, secundárias a diversos tipos de agressões, diferentemente das neoplasias malignas ou potencialmente malignas, que podem acometer de maneira bastante invasiva a bexiga de animais.

De modo geral, o diagnóstico nos primeiros estágios de desenvolvimento da massa tumoral é incidental, pois neste caso costuma não haver ainda a manifestação clínica. Segundo Carvalho et al. (2016), exames laboratoriais e de rotina possuem pouca utilidade no diagnóstico das neoplasias vesicais, porém alguns fornecem importantes pistas. A urinálise, por exemplo, pode revelar hematúria, leucocitúria, proteinúria e, ocasionalmente, bacteriúria.

Carvalho et al. (2016) afirmaram que, no âmbito diagnóstico, são de maior importância os exames de imagem como: raio-x contrastado, USS, cistosopia e, mais recentemente, a TC. Contudo, também são citadas outras modalidades que poderiam ser de grande valia, como no caso da imuno-histoquímica, da imunocitoquímica e de marcadores diagnósticos específicos. O fechamento do diagnóstico e a caracterização histogenética e morfológica da massa vesical suspeita podem advir da biópsia do tecido vesical acometido. A amostra pode ser obtida por cistosopia, cirurgia ou cateterização. Entretanto, apesar de a biópsia ser um procedimento rotineiro para diagnóstico, a repetição deste método é invasiva e potencialmente associada a quadros mórbidos (POLLARD et al., 2017).

3.1.5.1 Imagem

Tanto a ultrassonografia vesical quanto a cistografia de contraste duplo favorecem o diagnóstico precoce de neoplasias vesicais em animais assintomáticos ou com sinais sugestivos de outras doenças do trato urinário inferior. De acordo com Carvalho et al. (2016), a ultrassonografia abdominal é muito indicada para avaliação inicial, pois permite a identificação de massas que avancem para o lúmen vesical e também de massas intramurais.

A cistografia de contraste duplo é a melhor técnica radiográfica para avaliação da espessura e de eventuais irregularidades da mucosa vesical, bem como para a identificação de formações papilares.

A TC e a RM são importantes para avaliar o canal pélvico, que não é bem individualizado em radiografias e ultrassonografias devido à interferência dos ossos que circundam a região (CARVALHO et al., 2016). Em tese, técnicas de tomografia computadorizada e ressonância magnética promovem um diagnóstico de neoplasias vesicais mais preciso. Entretanto, assim como ocorre com outras técnicas, a conclusão requer análise de amostras advindas da massa. A partir disso é evidenciada a importância da avaliação microscópica.

3.1.5.2 Avaliação microscópica

A biopsia tecidual do tumor é necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo. As características histológicas das lesões proliferativas uroteliais já foram bem demonstradas na literatura (Tabela 4). Entretanto, outras técnicas podem ser consideradas nas primeiras abordagens do paciente com suspeita neoplásica, a exemplo da citologia de lavado vesical. Para fins de obtenção de amostra para citologia ou histopatologia, é importante ter em mente que a biópsia aspirativa com agulha fina, mesmo guiada por ultrassom, possui risco de implantação tumoral ao longo do trajeto da punção (CARVALHO et al., 2016). A citologia por lavado vesical é um exame mais seguro para tal finalidade.

Segundo Carvalho et al. (2016), a imuno-histoquímica pode revelar detalhes que conferem precisão diagnóstica nos casos de lesões uroteliais proliferativas, e, portanto, pode favorecer a atribuição de características particulares aos carcinomas papilares. Nos casos de neoplasias vesicais, essa modalidade diagnóstica auxilia no estadiamento dos tumores uroteliais papilares e pode ajudar na identificação de invasão ou microinvasão a partir da identificação de células uroteliais neoplásicas dispersas ou configuradas em pequenos agrupamentos na lâmina própria.

A citologia de lavado vesical constitui-se de uma técnica minimamente invasiva e relativamente segura. Contudo, resultados falso-negativos ou inconclusivos são comuns. A histopatologia de fragmentos obtidos por cistoscopia oferece resultados um pouco mais consistentes. Por tais modalidades não serem totalmente precisas é que a busca pelo diagnóstico *antemortem* conclusivo leva à laparotomia para coleta de amostra completa; aquela que contém a massa suspeita e todas as camadas da parede vesical adjacentes ao

tumor, incluindo a margem de tecidos com aparência normal (CARVALHO et al. 2016). Essa abordagem é bastante relevante para os casos de lesões proliferativas do urotélio vesical, uma vez que, em termos prognósticos e de tratamento, a ideia de que todas as massas denominadas carcinomas culminam com óbito tem mudado com os avanços científicos recentes.

3.1.5.3 Exames laboratoriais

Em cães e humanos, pesquisas já discutiram a importância de diversos marcadores para fins de diagnóstico, de diferenciação entre tumor primário e metástases e de até prognóstico das neoplasias vesicais caninas. Entre esses marcadores, destacam-se a uroplaquina III (UPIII), a citoqueratina 7 (CK7) e a cicloxigenase-2 (COX-2) (RAMOS-VARA et al., 2003; SLEDGE et al., 2015).

De acordo com Carvalho et al. (2016), em humanos, a identificação e a quantificação da oncoproteína BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) e do produto do oncogene MDM2 (*murine double minute 2*) permitem o diagnóstico de algumas neoplasias de bexiga e, ademais, outras proteínas, a exemplo do gene p53 e a timidina fosforilase, que é implicada na angiogênese de tumores vesicais, podem favorecer significativamente o estabelecimento de prognósticos. Nesse mesmo contexto, os autores relataram que outros estudos voltados para a identificação de marcadores para diagnóstico devem ter como alvos marcadores tumorais mais específicos, como a glicoproteína 72 e o antígeno prostático específico. Contudo, ainda não existem muitos estudos sobre a expressão dessas proteínas e relação disso com a resposta ao tratamento e o prognóstico de cães com neoplasmas vesicais.

3.1.6 Prognóstico

De maneira geral, o prognóstico das neoplasias de bexiga costuma ser ruim, pois são tumores agressivos e que costumam responder pouco às ferramentas quimioterápicas mais comuns. Conforme relataram Carvalho et al., 2016, isso ocorre especialmente nos casos de carcinomas de células transicionais, mas pode mudar em se tratando de neoplasias mensenquimais diagnosticadas e removidas precocemente. Segundo os referidos autores, 80% das neoplasias vesicais são malignas. As neoplasias benignas ou malignas instaladas exclusivamente em ureter possuem bom prognóstico, enquanto que nos casos de metástases e tumores invasivos a resposta ao tratamento costuma ser pobre e o prognóstico, portanto, ruim. Os tumores vesicais de animais também podem ser classificados de acordo com o

estadiamento TNM (Tabela 4). O prognóstico e as decisões acerca do tratamento dependerão não só dos aspectos relativos à doença neoplásica, mas também da condição geral do trato urinário e da capacidade funcional dos rins. Nos casos de azotemia pós-renal, o prognóstico também é ruim, e pode haver óbito em decorrência da hiperpotassemia e outras complicações hidreletrolíticas. Estes achados devem pressupor intervenção clínica e cirúrgica imediatas.

Tabela 4: Classificação TNM para tumores vesicais caninos.

T	Tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T0	S/ evidência do tumor.
T1	Superficial, papilar.
T2	Invasão da parede vesical.
T3	Invasão de órgãos vizinhos.
N	Linfonodos regionais
N0	S/ evidência de metástases p/ linfonodos regionais
N1	Comprometimento de linfonodos regionais
N2	Comprometimento de linfonodos regionais e próximos.
M	Metástases distanciadas
M0	Sem evidência.
M1	Com evidência.

***Grupamento TNM:** T1 ou T2, N0, M0 (**Estádio clínico I**); T1 ou T2, N1, M0 (**Estádio clínico II**); T1 ou T2, N2 ou N3, M0, T3 ou T4, quaisquer N, M0 (**Estádio clínico III**); quaisquer T e N, M1 (**Estádio clínico IV**).

Adaptado de: Carvalho et al. (2018)

Não obstante a possibilidade do uso do TNM, Carvalho et al. (2016) relataram que, no caso de cães e gatos, os prognósticos são mais frequentemente feitos considerando-se dados oncológicos, a experiência de veterinários especialistas e informações oriundas da medicina humana, pois nessas espécies ainda não existem tantos dados prognósticos acerca dos neoplasmas vesicais. Apesar disso, a literatura ainda cita que o sistema de classificação proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS; OWEN, 1980) para as lesões proliferativas do urotélio vesical de humanos (Tabela 5) também pode ser empregado para cães, uma vez que haja disponibilidade de todas as informações diagnósticas. Embasado nesse sistema, já foi reportado que 78% dos cães com CCT têm tumores estadiados em T2 (com invasão da parede da vesícula urinária) e 20% em T3 (com invasão dos órgãos vizinhos) (KNAPP et al., 2014).

Tabela 5: Características histológicas das lesões proliferativas uroteliais, de acordo com a Organização Mundial da Saúde — *International Society of Urologic Pathology Consensus Classification System*.

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
Lesões não neoplásicas	
Pólipo	Formações exofíticas da mucosa com suporte de estroma fibrovascular não arborescente, geralmente com edema e infiltrado inflamatório. Mitose rara restrita à camada basal. Os pólipos fibroepiteliais geralmente são solitários e, na cistite polipoide, as protrusões são múltiplas.
Cistite Polipoide	
Lesões neoplásicas	
Papiloma urotelial	Formação papilar arborescente coberta por epitélio com < 6 camadas de células em arranjo ordenado. Mitose rara de célula basal.
Neoplasia urotelial papilar com potencial de malignidade baixo	Formação papilar arborescente coberta por epitélio com > 6 camadas de células em arranjo ordenado. Mitose rara de células da camada basal do epitélio.
Carcinoma papilar*	
Grau 1 (grau baixo)	Aparência ordenada, variação da arquitetura ou das características citológicas, anisocariose leve com afinidade tintorial variável. Mitose infrequente e limitada à metade basal do epitélio.
Grau 2 (grau alto)	Aparência geral desordenada com alguma polaridade; desorganização e agrupamento irregular das células; anaplasia e anisocariose moderadas; nucléolos proeminentes; cromatina aglutinada. Mitose, possivelmente atípica, em número baixo a moderado em todos os níveis do urotélio. Pode haver invasão da lâmina própria e do conjuntivo frouxo da camada muscular (detrusor).
Grau 3 (grau alto)	Perda total da polaridade; desorganização e agrupamento irregular das células; pleomorfismo, anisocitose e anisocariose acentuadas; nucléolos proeminentes; cromatina aglutinada. Mitose, comumente atípica, em número alto em todos os níveis do urotélio. Pode haver invasão da lâmina própria e do conjuntivo frouxo da camada muscular (detrusor).

Adaptado de: Carvalho et al. (2016)

3.1.7 Tratamento

As neoplasias vesicais costumam ter quadros com baixo índice de cura, porém vários pacientes permanecem estáveis. O tratamento dependerá do tipo, do tamanho e da localização da neoplasia.

3.1.7.1 Cirurgia

No contexto cirúrgico dos cânceres vesicais, as estratégias operatórias devem ser bem calculadas. Os tumores consolidados na bexiga costumam ser agressivos e ter alto potencial invasivo. Eles podem avançar para outras estruturas anatômicas do trato urinário e, portanto, pode haver a necessidade da operação de tais estruturas. De acordo com Carvalho et al. (2016), a nefroureterectomia é indicada para os casos de neoplasia de pelve, com ou sem envolvimento do ureter. No caso de comprometimento renal e, particularmente, do segmento distal do ureter, é recomendada a nefroureterocistectomia. Caso a neoplasia se restrinja ao ureter, pode ser feita ureterectomia parcial, com ureteroneocistostomia ou ureteroenterostomia.

A cistectomia parcial é uma possibilidade para os casos de massas tumorais benignas e pode haver remoção de até 2/3 do epitélio vesical com posterior funcionalidade aceitável do órgão (CARVALHO et al., 2016). Em contrapartida, a cistectomia total com anastomose ureterocólica é um procedimento bem mais radical e promove a conexão do trígono e da porção distal dos ureteres com o cólon. Esse procedimento é cogitado quando há um alto índice de acometimento da vesícula pelo tumor, porém costuma resultar em um prognóstico ruim e muitas complicações ao paciente, bem como na diminuição de sua qualidade de vida. O animal operado por esta técnica terá de urinar e defecar pelo reto, além de conviver com uma incontinência urinária persistente (dissinergismo reflexo) e ter de receber antibioticoterapia crônica, lactulose (laxante) e dieta hipoproteica. Essa situação costuma promover complicações como: lesão da mucosa do cólon, fibrose vesical e uretral.

3.1.7.2 Quimioterapia

As neoplasias vesicais costumam responder mal à quimioterapia, principalmente nos quadros de CCT. Neste último caso, a utilização de piroxicam e compostos platinados pode ser justificável (CARVALHO et al., 2016). Do ponto de vista terapêutico, ainda que não

costume render resultados bons, já foram estudadas e utilizadas monoterapias com as seguintes opções quimioterápicas: cisplatina (CHUN et al., 1996), carboplatina (CHUN et al., 1997), doxorubicina (CHAI et al., 1994) ou mitoxandrona (HENRY et al., 2003). Também já foram avaliados protocolos com inoculação intravesical de drogas como a cisplatina (FERNANDES et al., 2009) e o tiotepa (SCHULMAN et al., 1982), e foi relatado que podem ser úteis em neoplasias superficiais. Outros estudos da medicina humana sugerem que o paclitaxel (LU et al., 2004; KHANNA et al., 2015) e o dimetilsulfóxido (DMSO) (CHEN et al., 2003; KIM et al., 2010) intravesicais podem ser ferramentas úteis no tratamento do câncer de bexiga e várias desordens inflamatórias.

3.1.7.3 Outras modalidades terapêuticas

Carvalho et al. (2016) citam que o tratamento com radiação intraoperatória utilizando céσιο-137 em aplicação única com 22 a 29 *grays* (Gy) pode aumentar a sobrevida de parte dos pacientes, mas também resulta em complicações secundárias importantes em função da radiação recebida. De fato, a literatura já estudou uso e a eficácia dessa modalidade nos cânceres de bexiga humanos em alguns trabalhos (MARKS et al., 1995; ZHANG et al., 2015), porém faltam estudos que envolvam animais tratados pela mesma.

Em humanos, a terapia fotodinâmica é promissora, contudo, neste âmbito, ainda é escassa a experiência dessa modalidade em cães (CARVALHO et al., 2016). Estes autores relataram que caninos submetidos à terapia fotodinâmica apresentaram completa remissão de estrangúria e polaquiúria, porém hematúria e células tumorais continuaram presentes nos caninos tratados. Para o tratamento de tumores vesicais, na medicina humana ainda há relatos de terapias intravesicais com mitomicina C (WIENTJES et al., 1993) e ácido 5-aminolevulínico (WAIDELICH et al., 2001; INOUE, 2017) em associação com terapia fotodinâmica, com bons resultados.

Há décadas é conhecido o uso da imunoterapia para tratamento de neoplasmas de bexiga a partir da instilação intravesical do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) (HERR et al., 1983). De fato, pesquisas sobre essa modalidade terapêutica vem surgindo e continuam atuais (DIAS et al., 2018; PASSOS et al., 2018). De acordo com Carvalho et al. (2016), a partir dessa técnica, a média de resolução é de 72% em casos de carcinoma de células de transição *in situ* em estágio T1. Estes autores ainda afirmaram que ela também diminui a taxa de progressão de tumores de alto grau de malignidade, desde que não haja expressão importante da proteína p53. Esse mecanismo pode ser explicado pelo fato de que o BCG gera resposta

imunológica não específica mediada por linfócitos T. A liberação de citocinas, de fator de necrose tumoral alfa e a produção de óxido nítrico no interior da vesícula urinária contribuem para a ação citotóxica sobre os oncócitos. Os relatos sobre os efeitos dessa terapia em cães ainda são poucos, mas promissores.

3.2 CCT (*Carcinoma de células transicionais*) canino

3.2.1 Introdução

Com 20.000 novos casos a cada ano nos EUA (DECKER et al., 2015) e dezenas de milhares de cães afetados todos os anos (FULKERSON; KNAPP, 2015), o carcinoma invasivo de células transicionais de bexiga, também conhecido como carcinoma urotelial, é a neoplasia maligna vesical mais comum da espécie canina (VALLI et al., 1995; KNAPP, 2006; KNAPP et al., 2014; FULKERSON; KNAPP, 2015; CARVALHO et al., 2016). Segundo Decker et al. (2015), esse tipo de tumor canino compartilha fenótipos histológicos, biológicos e clínicos com o câncer vesical muscular de humanos. O CCT faz parte dos tumores epiteliais, os quais são os mais comuns de ocorrerem na vesícula urinária, contudo, felizmente, representam apenas 2% do total de casos das neoplasias em cães (VALLI et al., 1995; KNAPP, 2006; KNAPP et al., 2014).

3.2.2 Etiopatogenia

O CCT invasivo canino e o humano são extremamente similares em alguns aspectos, especialmente no tocante à morfologia tumoral, mas diferem em outros. Entre essas espécies, há diferença na predisposição por gênero, onde os homens são mais propensos do que as mulheres, e cadelas encontram-se em risco maior se comparado a cães machos. Os principais fatores predisponentes ao CCT em cães são: obesidade, possivelmente o uso de ciclofosfamida, exposição a alguns pulicidas tradicionais e alguns herbicidas, indivíduos fêmeas, predisposições raciais e genéticas (GLICKMAN et al., 1989; GLICKMAN et al., 2004; RAGHAVAN et al., 2004; BRYAN et al., 2007; KNAPP et al., 2014; FULKERSON; KNAPP, 2015).

Conforme relatou Carvalho et al. (2016), tumores de CCT geralmente têm origem no trígono vesical, de onde podem se estender para o corpo vesical, e podem cobrir a superfície da mucosa da bexiga em camadas irregulares, assim como invadir a lâmina própria, outras

camadas musculares e o lúmen de vasos linfáticos da mucosa. No local de estabelecimento do tumor, há a formação de aglomerados sólidos e ácinos. A partir disso pode haver obstrução do fluxo uretral e posterior retenção urinária, pois os ureteres desembocam justamente no trígono.

3.2.3 Sinais clínicos

Além da obstrução uretral causada pela expansão do tumor, outra complicação comum é a obstrução do fluxo ureteral. A obstrução ureteral unilateral pode acometer o rim associado ao lado do ureter e nele causar hidronefrose. De acordo com Fulkerson e Knapp (2015), cães com carcinoma de células transicionais de bexiga também se encontram em alto risco de desenvolverem infecções secundárias do trato urinário.

As síndromes paraneoplásicas mais comumente relacionadas aos tumores de CCT cursam com hipocalcemia, osteopatia hipertrófica, hiperestrogenismo, eosinofilia e caquexia. Podem ocorrer ainda hematúria, polaciúria, disúria, distensão de bexiga, dor à palpação da região hipogástrica, incontinência urinária, azotemia pós-renal pelo quadro obstrutivo, estrangúria, polidipsia psicogênica em alguns animais, anorexia, prostração e êmese (CARVALHO et al., 2016). Com base em tais informações, é perceptível como os sinais clínicos dos tumores vesicais são pouco específicos e, portanto, devem ser diferenciados de outras enfermidades do trato urinário inferior.

3.2.4 Morfologia

O CCT é uma neoplasia que se caracteriza macroscopicamente por uma formação de base ampla com nódulos salientes ou por um espessamento difuso da parede vesical (CARVALHO et al., 2016). A maioria dos carcinomas de células transicionais vesicais de cães são tumores papilares infiltrativos de alto grau, comumente encontrados no trígono vesical (FULKERSON; KNAPP, 2015). Eles apresentam tendência progressiva para obstruir parcial ou totalmente o trato urinário (NORRIS et al., 1992; VALLI et al., 1995; KNAPP et al., 2000; MUTSAERS et al., 2003). Microscopicamente o CCT promove transformação neoplásica do epitélio superficial e infiltração de lâmina própria por suas células neoplásicas.

3.2.5 Potencial metastático

O CCT canino possui alto grau de invasão. Metástases são muitas vezes identificadas no momento do diagnóstico e envolvem normalmente linfonodos, pulmão, esqueleto, fígado e outros órgãos abdominais (ROSSETTO et al., 2009). As metástases à distância são bastante identificadas quando do diagnóstico e estão associadas a piores prognósticos. Segundo Fulkerson e Knapp (2015), em mais da metade dos cães com CCT são constatadas metástases no *post mortem*. Sobre isto, foi relatada recentemente por Knapp et al. (2014) uma taxa metastática em cães de 58% (78 dos 137 cães usados no artigo).

Devido ao seu alto potencial invasivo, o índice de recidiva do tumor é considerável (ROSSETTO et al., 2009). Nos CCTs caninos, geralmente as metástases não são detectadas na fase inicial da tumorigênese, mas sim quando já acometem grandes extensões e até mesmo estruturas adjacentes à bexiga. Neste tipo de neoplasia são frequentes as metástases pulmonares em quase 40% dos casos (ROSSETTO et al., 2009).

3.2.6 Diagnóstico

Nos exames físico e imaginológicos, massas ou espessamentos detectados na vesícula urinária de pacientes caninos podem indicar um câncer já avançado. Assim como no caso de outras neoplasias vesicais, o diagnóstico definitivo do CCT é feito por histopatologia a partir de material advindo de biópsia obtida por citoscopia, cirurgia ou cateterização. No entanto, aspirados percutâneos e biópsias deveriam ser evitados, pois há risco de implantação de células tumorais em outros tecidos saudáveis (FULKERSON; KNAPP, 2015).

3.2.6.1 Imagem

O diagnóstico por imagem pode ser de grande valia para avaliar principalmente a resposta do CCT ao tratamento durante o curso clínico. O ultrassom convencional (modo B) é amplamente utilizado para verificar o tamanho do tumor vesical, pois não é um método invasivo e o equipamento é bastante acessível. A adição de agentes de contrastes de microbolhas torna o exame mais sensível na detecção de capilares desenvolvidos durante a angiogênese tumoral, bem como outras características úteis na caracterização da massa (POLLARD et al., 2017). De fato, o ultrassom abdominal é uma das principais ferramentas para a identificação de estruturas intramurais ou que estão em direção ao lúmen vesical

(CARVALHO et al., 2016), mas outras técnicas imaginológicas mostram-se mais precisas (Ex.: tomografia computadorizada e ressonância magnética), ainda que por vezes sejam pouco praticáveis na rotina.

3.2.6.2 Exames laboratoriais

Ainda que na urinálise de pacientes com CCT possa haver hematúria, leucocitúria, proteinúria, e/ou bacteriúria ocasional, os exames laboratoriais mais rotineiros apenas levantam suspeitas por serem pouco específicos (CARVALHO et al., 2016). A identificação de células neoplásicas por meio do exame de urina é difícil e requer técnicas especiais. Lavados vesicais citocentrifugados podem ajudar neste sentido.

Ramos-Vara et al. (2003) concluíram em um estudo que a UPIII (uropiaquina III) é um marcador diagnóstico sensível e específico para neoplasmas epiteliais (uroteliais). Por meio desse marcador houve a detecção de 91% dos CCTs caninos nos casos avaliados. A COX-2 é outro marcador interessante para tal finalidade. Ela é ausente no urotélio da vesícula urinária normal de cães e humanos. A literatura já afirmou que a mesma pode ter expressão marcante no carcinoma de célula de transição (CARVALHO et al., 2016).

3.2.7 Prognóstico

O estadiamento dos tumores reflete o comportamento e o desenvolvimento dos mesmos, sendo ferramenta essencial para o estabelecimento do tratamento e do prognóstico para o paciente. No tocante ao estadiamento do CCT canino, o mesmo sistema TNM utilizado para outras neoplasias vesicais e já referido no presente trabalho pode ser utilizado. O prognóstico de pacientes acometidos pelo CCT é, na maioria das vezes ruim, pois tais tumores costumam ser bastante agressivos e as terapias mais empregadas atualmente com frequência não obtêm resposta suficiente. Em contrapartida, casos de neoplasias mensesquimais possuem melhor prognóstico quando do diagnóstico precoce, bem como da possibilidade de remoção tumoral cirúrgica completa e com margem segura (CARVALHO et al., 2016). Nestes casos, a maioria dos cães costumam responder favoravelmente ao tratamento e, portanto, conseguem desfrutar de alguns meses a um ano ou mais de uma sobrevida com qualidade (FULKERSON; KNAPP, 2015).

3.2.8 Tratamento

De modo geral, o carcinoma de células transicionais de bexiga costuma ser um desafio em termos de tratamento, especialmente quando os tumores se encontram em estadiamento avançado. Entretanto, segundo Fulkerson e Knapp (2015), aproximadamente 75% dos cães respondem favoravelmente às terapias. Conforme afirmaram estes autores, novas terapias para os casos de CCTs humanos estão emergindo, sendo que, comparativamente, os estudos nesse âmbito têm revelado semelhanças consideráveis entre o CCT canino e o câncer de bexiga com alto grau invasivo de humanos no tocante às abordagens terapêuticas.

A exérese cirúrgica é frequentemente impedida em cães pelo fato do CCT ser infiltrativo. Além disso, este tratamento cirúrgico mostra-se geralmente paliativo devido ao frequente envolvimento do trigono vesical e da uretra (CARVALHO et al., 2016). Em animais submetidos à ressecção cirúrgica do tumor, a terapia adjuvante com anti-inflamatórios não esteroidais vem sendo estudada há anos com bons resultados. O índice de remissão do CCT com o uso de alguns inibidores seletivos da COX-2 parece ser similar ao observado a partir do uso do piroxicam. Entretanto, já foram relatadas remissões completas em cães com CCT que receberam piroxicam, enquanto que o mesmo não foi visto em cães tratados com deracoxibe ou firocoxibe (FULKERSON; KNAPP, 2015).

Já foi relatada em literatura antiga a remissão parcial de CCTs em 3 cães a partir de doses de 0,5 e 1,5 mg/kg (a cada 48 horas) de piroxicam (KNAPP et al., 1992). Carvalho et al. (2016) afirmam que, de fato, a utilização de piroxicam mostra-se promissora em casos de carcinoma de células de transição e, segundo estes autores, a dose recomendada para cães é de 0,3 mg/kg (BID). O índice de cura não é alto a partir dessa opção, mas boa parte dos pacientes permanece com a doença estável. Pesquisas também demonstraram que a associação dessa droga com a cisplatina 60 mg/m² (IV, a cada 4 semanas) pode obter boa atividade contra o CCT canino (MOHAMMED et al., 2003). Neste caso, os cães podem apresentar estabilização da doença e redução da massa tumoral, entretanto esse protocolo é nefrotóxico, e, portanto, pode ser bastante prejudicial para a saúde de alguns animais (CARVALHO et al., 2016). Outra associação que já foi pesquisada para tratamento de neoplasias vesicais caninas é a de piroxicam BID com mitoxantrona 5 mg/m² (IV, a cada 21 dias), mas os resultados não foram consistentes (ALLSTADT et al., 2015; HENRY et al., 2003).

4 RELATO DE CASO

Um cão SRD, 9 anos, macho, foi atendido em 14/07/2014, no Centro Veterinário São Francisco, Natal-RN. O proprietário relatou que o animal apresentava micção com sangue há mais de uma semana, sendo a hematúria mais intensa dois dias antes do atendimento. Exames clínicos demonstraram estado geral satisfatório, com mucosas, linfonodos, temperatura e estado corpóreo dentro dos parâmetros normais. A ausculta cardiorrespiratória não revelou achados pertinentes. O paciente apresentou leve incômodo na palpação abdominal epigástrica. Especialmente por essa razão foi solicitada ultrassonografia (USS) abdominal, que foi realizada prontamente após a suspeita.

Infelizmente, não foi possível a obtenção de imagens ultrassonográficas do referido primeiro exame para melhor ilustrar os achados iniciais do presente relato. Contudo, de acordo com o laudo ultrassonográfico do cão, os achados mais relevantes foram: uma grande massa hepática descrita como neoplásica, esplenomegalia de raíz hiperplásica e uma imagem descrita na bexiga sugestiva de neoplasia (mais provável) ou coágulo aderido à parede do órgão. O exame também constatou que os demais órgãos avaliados estavam com aspecto ultrassonográfico normal.

Com base nas suspeitas, o animal foi devidamente preparado e encaminhado para cirurgia de laparotomia exploratória logo na semana seguinte objetivando a exérese das massas e a coleta de material para a realização de biópsia e, portanto, fechamento diagnóstico. O procedimento foi um sucesso e o cão recuperou-se relativamente bem (Figura 3). Após a retirada das massas suspeitas presentes no fígado (Figura 1) e na vesícula urinária (Figura 2) do paciente, o material coletado foi remetido ao laboratório de patologia veterinária Histopet, em São Paulo. Por parte da equipe veterinária houve total atenção em relação ao manejo do cão durante o período de pós-operatório que se seguiu, com suporte terapêutico e nutricional, bem como orientações ao proprietário e acompanhamento da saúde do paciente a partir de exames complementares.

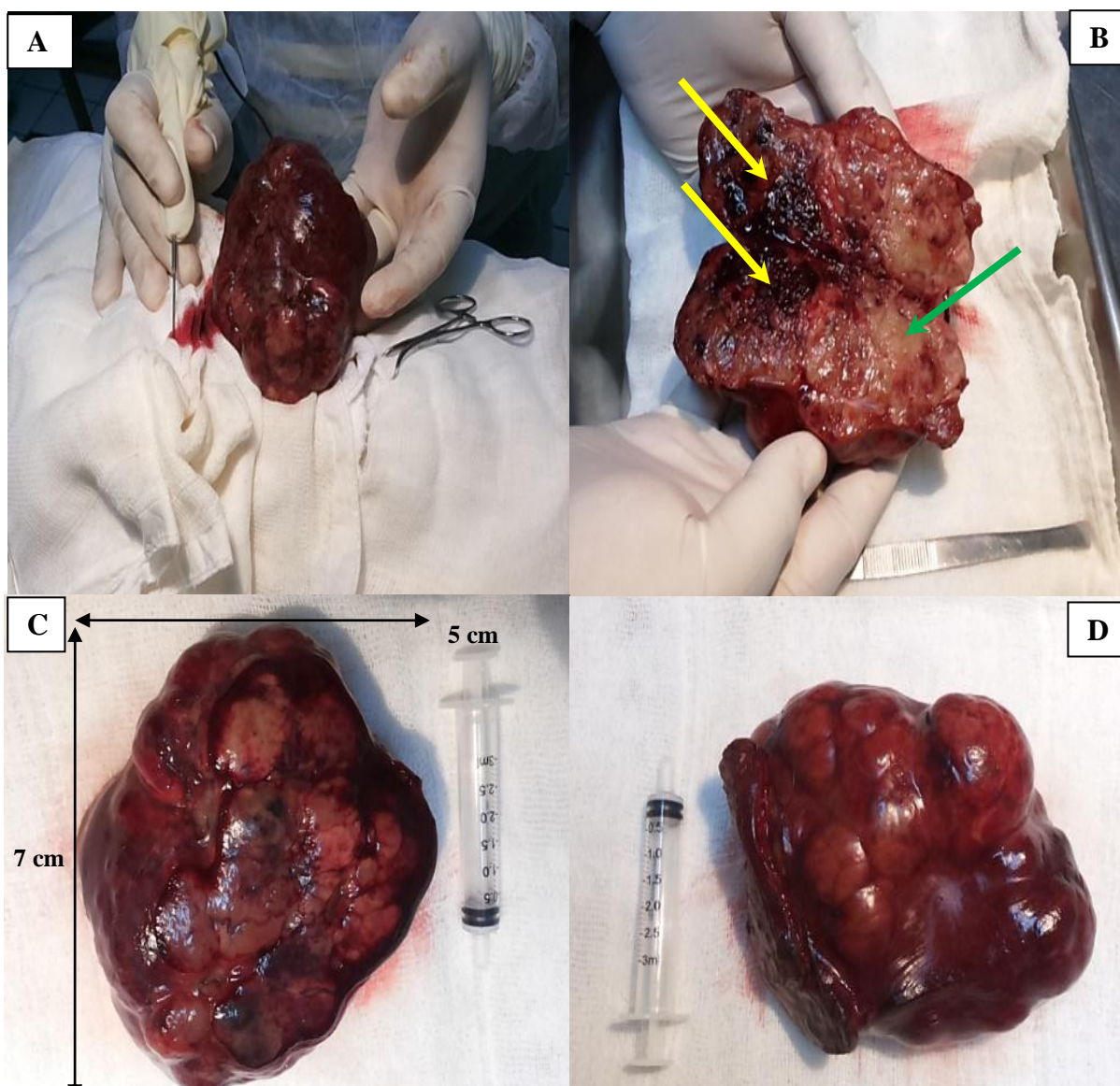


Figura 1: Em **A**: Massa tumoral hepática sendo removida. Em **B**: Massa tumoral hepática seccionada. Notar áreas de necrose (setas amarelas) e fibrose (seta verde). Em **C**: Peça cirúrgica hepática. O laboratório a descreveu macroscopicamente da seguinte maneira: tamanho de 7,0 cm de comprimento por 5,0 de largura, presença de nódulo único (6,0 x 5,0 cm), superfície irregular e coloração esbranquiçada. Em **D**: Peça cirúrgica vista por outro ângulo.

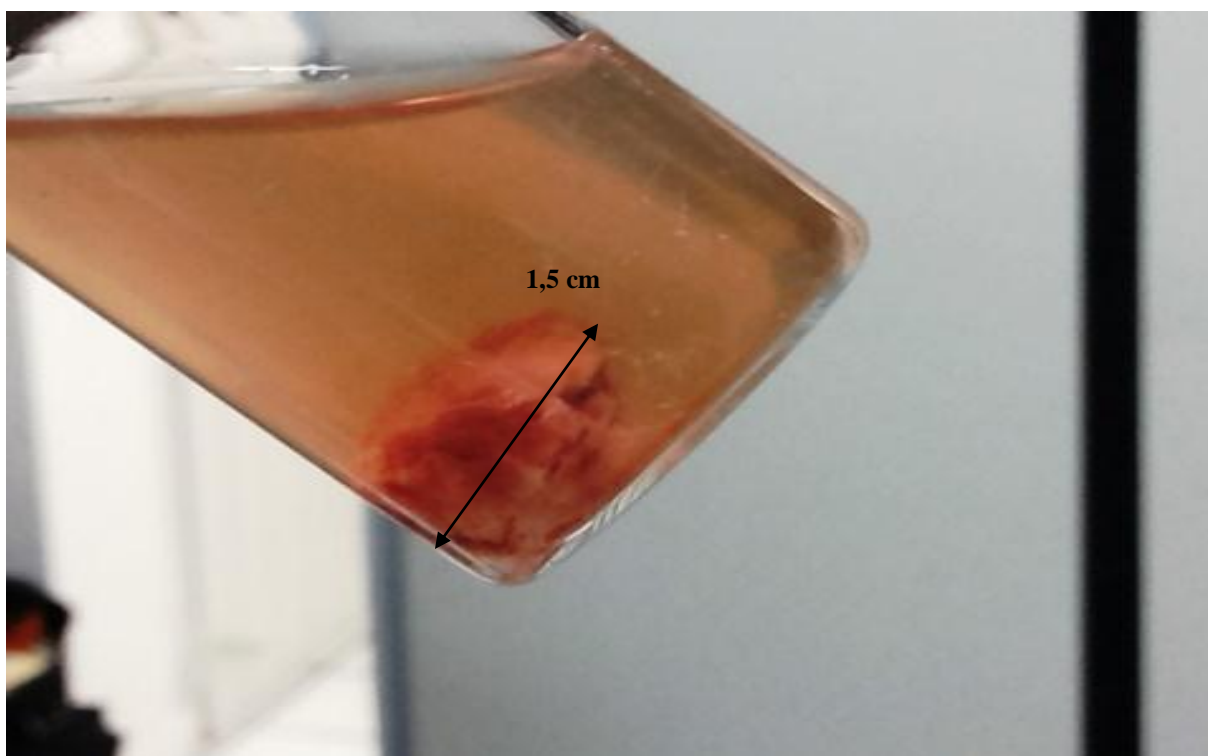


Figura 2: Amostra retirada da vesícula urinária do cão. O laboratório a descreveu macroscopicamente da seguinte maneira: diâmetro de 1,5 cm, superfície lisa e coloração esbranquiçada.



Figura 3: Em **A**: Paciente logo após o fim da cirurgia. Em **B**: Paciente 24 horas após a cirurgia.

**Imagens cedidas com autorização do proprietário pelo médico veterinário responsável pelo caso (Dr. Diógenes Soares).*

A análise da amostra hepática remetida ao laboratório revelou macroscopicamente um nódulo com tamanho 6 x 5 cm, com superfície irregular e coloração esbranquiçada. Foi constatada microscopicamente a presença de áreas multifocais de necrose (Figura 5), bem como a presença de lesão nodular de bordos moderadamente delimitados (Figura 4), caracterizada por hepatócitos neoplásicos arranjados em trabéculas (Figura 6) de espessuras variáveis (3 a 7 hepatócitos de espessura). Os hepatócitos neoplásicos (Figura 7) tinham núcleos arredondados, nucléolos evidentes, anisocariose moderada e cerca de 8 mitoses em 10 campos de 400x. Também foram constatadas áreas multifocais de necrose tumoral.

A análise da massa removida da vesícula urinária do paciente mostrou macroscopicamente um diâmetro de 1,5 cm, superfície lisa e coloração esbranquiçada. O laudo laboratorial caracterizou a massa microscopicamente da seguinte maneira: proliferação neoplásica epitelial não papilar em mucosa vesical, predominantemente não infiltrativa, composta por camada espessa de células transicionais moderadamente atípicas em meio a discreto estroma fibrovascular (Figura 8). Ainda foram observados: formação ocasional de estruturas pseudoacinares pelas células neoplásicas (Figura 9) e cerca de 5 mitoses por campo de 400x. As células da amostra vesical (Figura 10) exibiram núcleos arredondados, de cromatina grosseira, nucléolos evidentes e moderado pleomorfismo, bem como citoplasma acidófilo. Foram notados, ainda, raros focos de células neoplásicas infiltrativas em lâmina própria, arranjadas em ilhas sólidas (Figura 8) e acompanhadas de discreta reação fibrosa. Não foram observados indícios de infiltração em camadas musculares do tecido amostral.

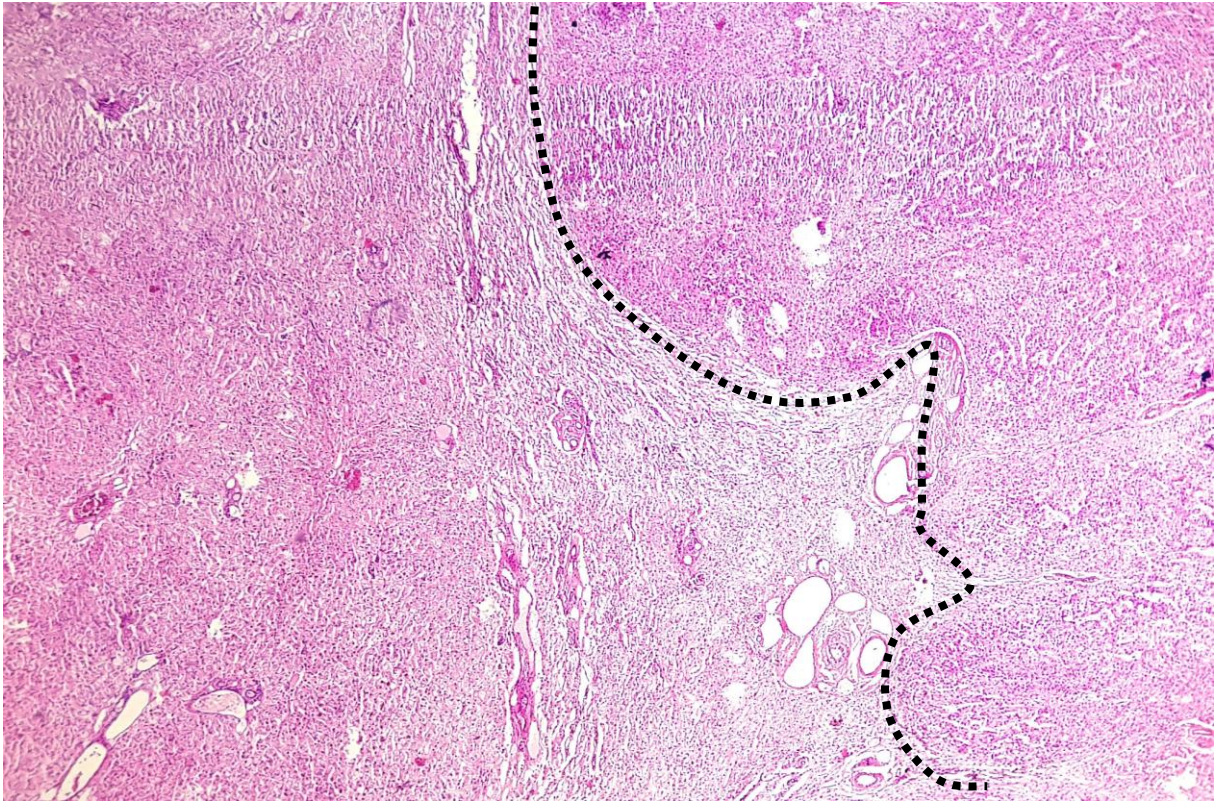


Figura 4: Fotomicrografia da amostra hepática. Presença de lesão nodular de bordos moderadamente delimitados (pontilhado). Aumento em 04X. Hematoxilina & Eosina.

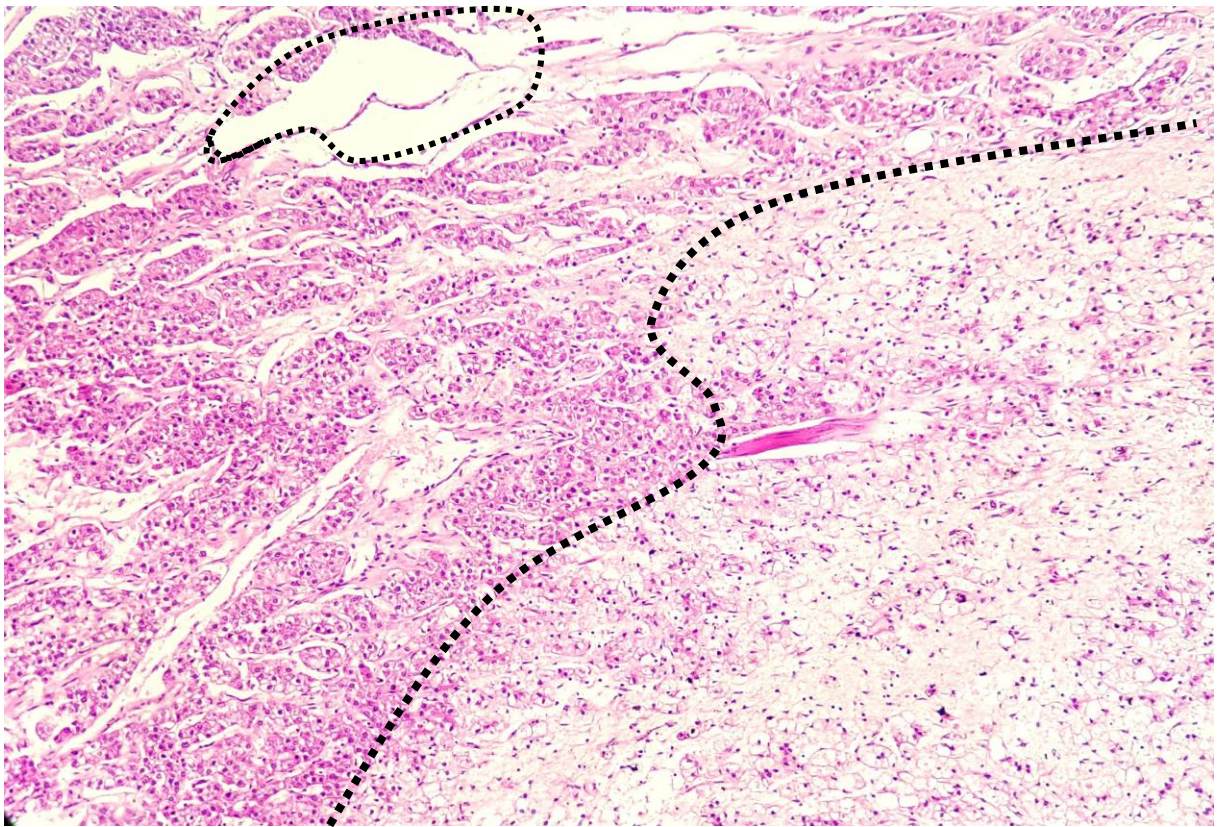


Figura 5: Fotomicrografia da amostra hepática. Áreas multifocais de necrose (pontilhado). Aumento em 10X. Hematoxilina & Eosina.

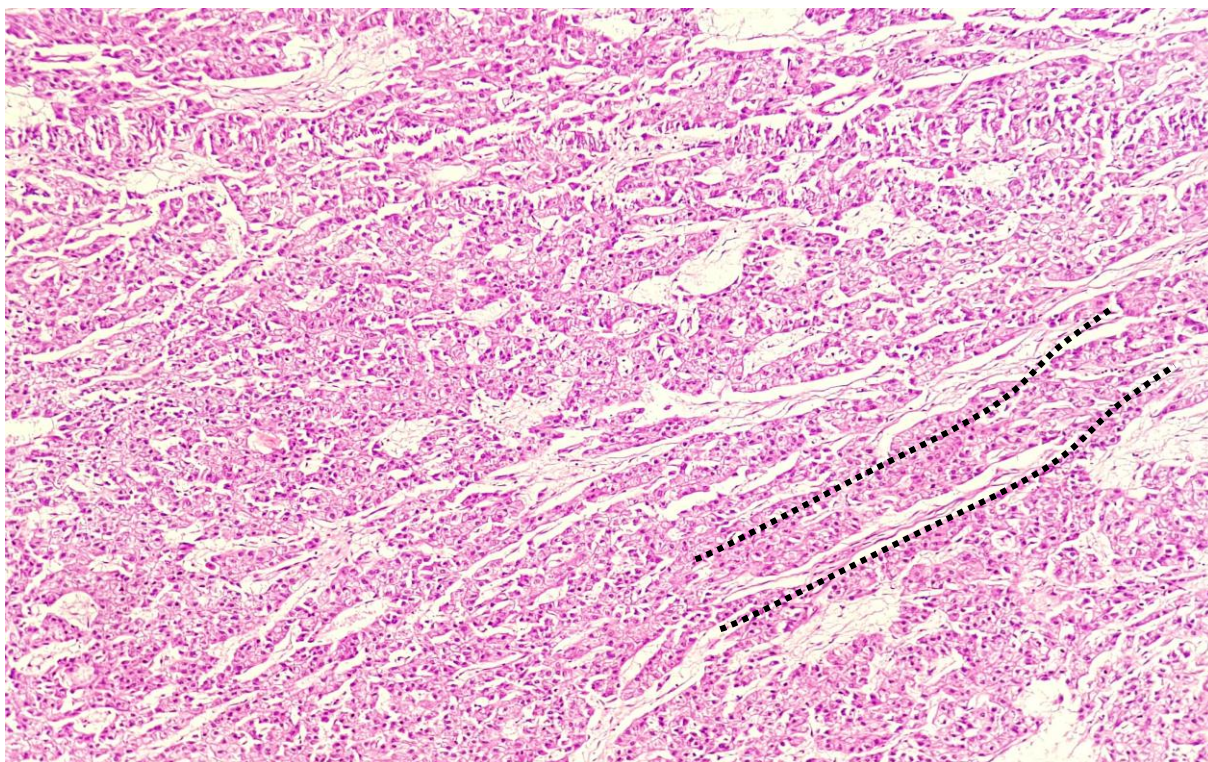


Figura 6: Fotomicrografia da amostra hepática. Padrão trabecular (pontilhado) evidente. Aumento em 10X. Hematoxilina & Eosina.

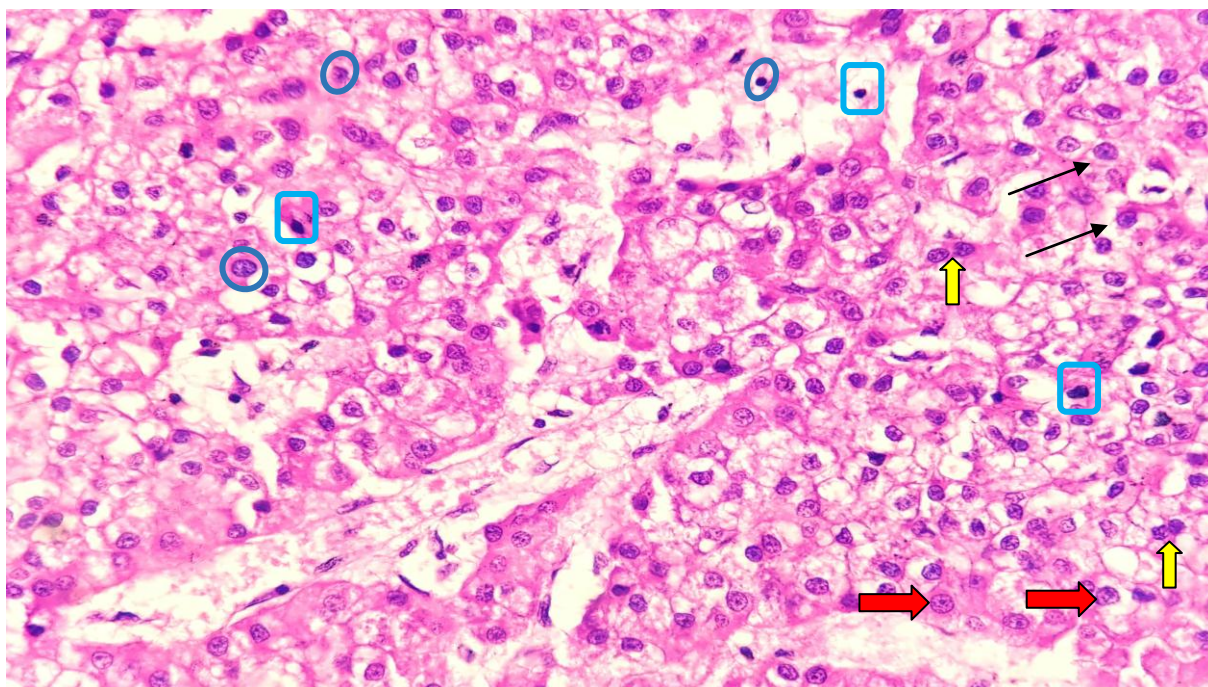


Figura 7: Fotomicrografia da amostra hepática. Notar as seguintes alterações nos hepatócitos neoplásicos: pleomorfismo e anisocitose (círculos azuis), anisocariose e hiperchromasia (quadrados azuis), nucléolos (setas), vacuolização citoplasmática (setas vermelhas) e mitoses atípicas (setas amarelas). 40X. Hematoxilina & Eosina.

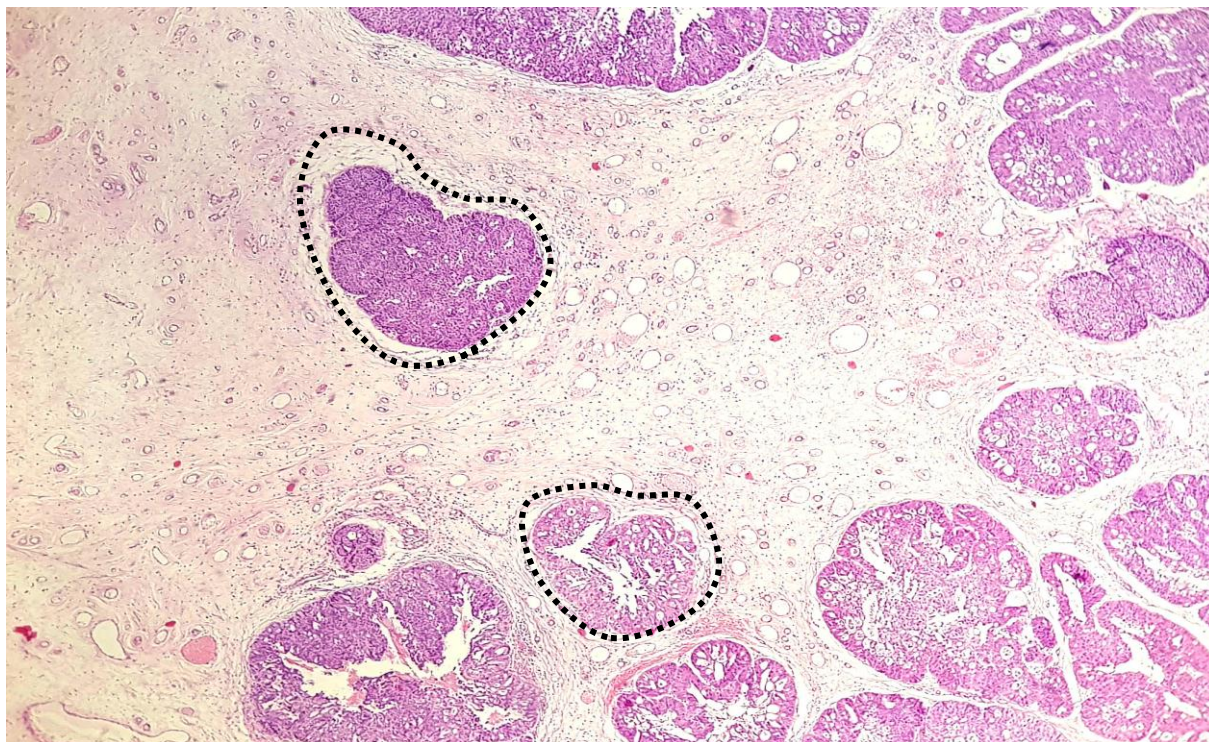


Figura 8: Fotomicrografia de amostra vesical. Camada espessa de células transicionais moderadamente atípicas (pontilhado) em meio a discreto estroma fibrovascular. Aumento em 04X. Hematoxicilina & Eosina.

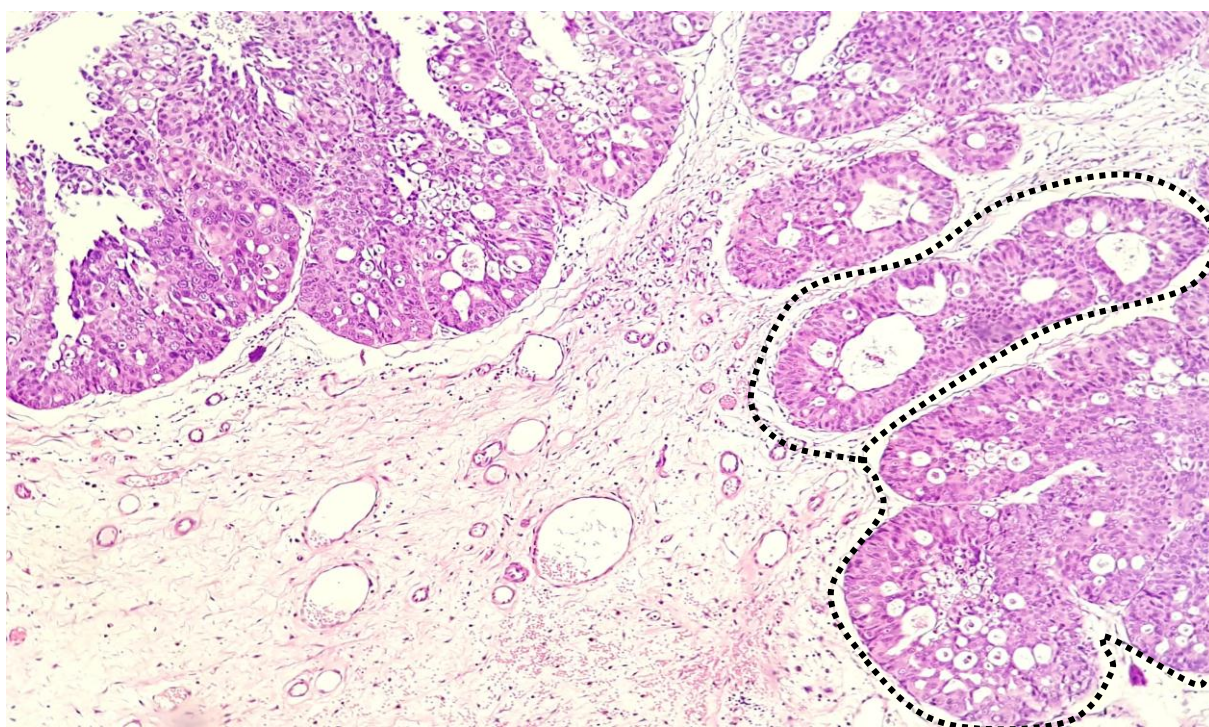


Figura 9: Fotomicrografia de amostra vesical. Formação ocasional de estruturas pseudoacinares pelas células neoplásicas (pontilhado). Aumento em 10X. Hematoxicilina & Eosina.

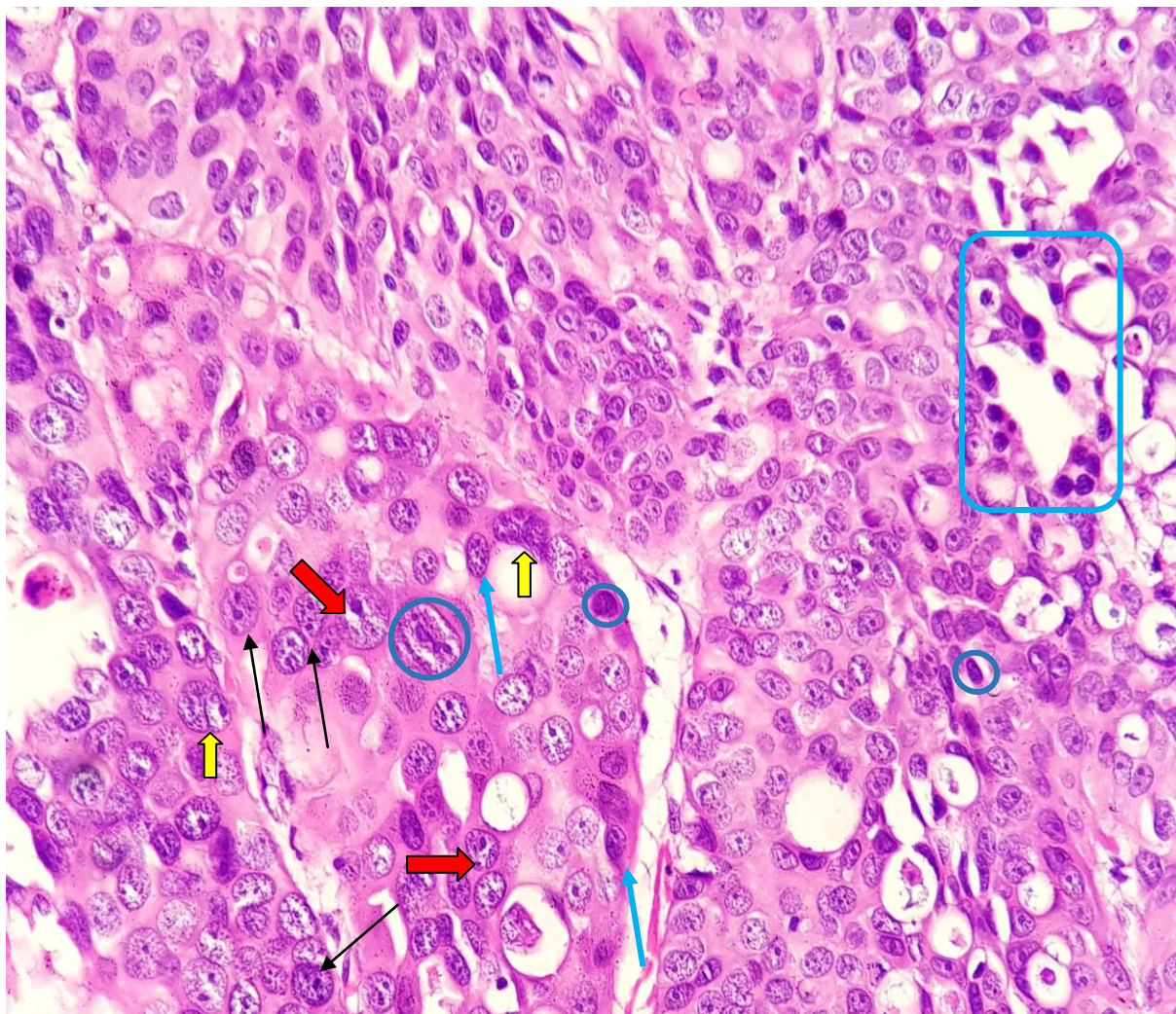


Figura 10: Fotomicrografia de amostra vesical. Intenso pleomorfismo e anisocitose (círculos azuis), anisocariose e hiperchromasia (quadrado), multinucleação (setas), nucléolos (setas azuis), vacuolização citoplasmática (setas vermelhas) e mitoses atípicas (setas amarelas). Aumento em 40X. Hematoxilina & Eosina.

**Fotomicrografias fornecidas pelo banco de dados do laboratório Histopet.*

À luz dos achados histopatológicos, foram diagnosticados no paciente em questão um carcinoma hepatocelular trabecular, bem diferenciado, e um carcinoma de células transicionais não papilar, infiltrativo de lâmina própria e com moderada atipia celular. Logo após a recuperação pós-operatória e o fechamento do diagnóstico, o animal foi encaminhado para tratamento oncológico.

Durante o período de tratamento o mesmo também foi acompanhado a partir de exames hematológicos, bioquímicos, urinálise e avaliações imaginológicas periódicas. De acordo com os laudos bioquímicos das avaliações realizadas nos primeiros meses após o

diagnóstico e remoção das referidas neoplasias, foi constatado o aumento considerável e recorrente nos valores de enzimas hepáticas do paciente. A ALT chegou a 1.500 UI/L (VN = 5,0 a 35,0 UI/L), a FA conseguiu atingir 5.100 UI/L (VN = 15,0 a 80,0 UI/L) e o valor máximo da GGT foi de 120 UI/L (VN = 1,2 a 6,4 UI/L). Ademais, alguns achados hematológicos bem recorrentes no período em questão foram a anemia macrocítica normocrômica, a trombocitose e a leucocitose por neutrofilia absoluta e relativa, com desvio a esquerda regenerativo. Os valores aumentados das enzimas hepáticas foram diminuindo no restante do curso clínico do caso em questão, talvez em decorrência da estabilização do quadro de saúde do cão a partir do tratamento e manejo adequados, porém tais valores permaneceram praticamente sempre acima dos VNs até o desfecho desse relato. As alterações nos parâmetros hematológicos também foram sanadas com a estabilização do paciente algumas semanas após a conduta terapêutica, mesmo com a eventual recorrência de trombocitose acima de 500.000 /mm³ (VN = 200.000 - 500.000 /mm³).

Segundo o oncologista para o qual foi encaminhado o cão, entre 2014 e 2016, após o uso periódico de anti-inflamatório não esteroideal veterinário à base de firocoxibe, 6 sessões com carboplatina (300mg/m² a cada 21 dias) e avaliações periódicas, houve considerável melhora clínica do animal. Apesar de não terem sido detectados sinais consistentes com a recidiva da neoplasia hepática em nenhuma dos USS realizados durante o acompanhamento do cão, durante um exame feito em março de 2015 foram detectadas alterações em bexiga sugestivas de provável recidiva do CCT (Figura 11). A partir dessa suspeita, pouco tempo depois foi agendado novo procedimento visando a obtenção de amostra vesical para biópsia. Foi enviada ao laboratório uma amostra medindo 2,3 x 2,0 cm, com superfície lisa e coloração esbranquiçada. Os resultados vieram no início do mês seguinte e revelaram proliferação neoplásica epitelial não papilar em mucosa composta por diversas traves de células transicionais neoplásicas, com características muito semelhantes às do neoplasma vesical anteriormente removido. A partir da constatação da recidiva do CCT, o paciente continuou a ser submetido à quimioterapia.



Figura 11: Ultrassom da vesícula urinária paciente em março de 2015. Órgão com volume padrão e urina com aspecto ultrassonográfico normal. Em sua porção cranial há uma imagem característica de espessamentos assimétricos e polipoides de até 1,10 cm. Por este achado, sugeriu-se à época a forte possibilidade de recidiva do carcinoma de células transicionais já diagnosticado.

**Imagem ultrassonográfica cedida pelo MV responsável pelo caso (Dr. Diógenes Soares) e retirada do banco de dados do Instituto de Radiologia Veterinária (IRV), localizado em Natal-RN.*

Infelizmente, o paciente veio a óbito em outubro de 2016 após ter desenvolvido um quadro clínico com pancreatite e complicações cardiológicas. Apesar de não ter sido realizada uma investigação mais profunda no *post mortem*, a equipe veterinária responsável pelo caso acreditou que tais complicações transcorreram especialmente por conta dos efeitos negativos da terapia antineoplásica. Contudo também foram considerados outros fatores como a idade avançada do animal, outras enfermidades concomitantes (o cão possuía discretas cardiopatias), a natureza maligna/invasiva do CCT, entre outros.

5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo do desenvolvimento do câncer entre humanos e algumas espécies animais possui várias semelhanças, o que denota a importância da oncologia não só no âmbito da medicina humana, mas também dentro da saúde animal. De fato, há uma forte correlação entre as duas, pois animais de companhia e humanos por vezes costumam compartilhar os mesmos hábitos e ambientes. Sabe-se, por exemplo, que o câncer de mama é a manifestação maligna mais comum em mulheres, e que, sob semelhante lógica, as glândulas mamárias são um local comum para o aparecimento de tumores em cadelas (DOBSON, 2013). Deste modo, as pesquisas translacionais de cânceres humanos a partir de modelos animais são uma oportunidade para expandir o conhecimento referente à etiopatogênese das neoplasias e, ademais, descobrir tratamentos para as mesmas (BARTGES; RADITIC, 2014).

Em termos de etiologia dos neoplasmas, faz-se mister a maior investigação científica no intuito de conseguir estabelecer relações sólidas entre o câncer e suas causas. A oncologia veterinária precisa ser subsidiada por mais estudos que de fato identifiquem as causas das neoplasias animais. Quanto mais se aprende sobre os mecanismos biológicos da carcinogênese, mais informações são obtidas no sentido de possibilitar medidas profiláticas contra a doença, seja ela de origem genética ou causada por carcinógenos. Sobre este ponto, por exemplo, Sudhakar (2009) ressaltou a importância do entendimento do mecanismo de disseminação do câncer como elemento chave no reconhecimento das limitações da modalidade cirúrgica — decerto em alusão à relação disto com o potencial metastático de vários tumores e à importância do fator “margem cirúrgica” na remoção dos mesmos.

À semelhança do oncologista humano, um oncologista veterinário capacitado e preocupado com a profilaxia dos neoplasmas poderá orientar seus clientes a mudar hábitos e, outrossim, lembrá-los sobre a importância da avaliação periódica de seus animais. Longe de serem opcionais, visitas constantes ao médico veterinário podem ser um importante esteio para o diagnóstico precoce em vários casos, principalmente em se tratando de doenças com grande potencial deletério. Enfermidades deletérias como as neoplasias, apesar de representarem um enorme risco à saúde dos animais, podem possuir bom prognóstico se diagnosticadas e tratadas em estágios iniciais.

No contexto dos tumores relatados, parece óbvia a importância do diagnóstico precoce, seja nos casos de carcinoma hepatocelular, ou nos casos de carcinomas de células transicionais. A identificação precoce desses neoplasmas malignos reflete diretamente no prognóstico deles. O sucesso no tratamento dos mesmos também pode ser influenciado

positivamente pelo diagnóstico precoce. Para a obtenção de uma sobrevida com maior tempo e qualidade, é preciso ressaltar a importância do monitoramento periódico dos pacientes oncológicos por parte do médico veterinário, isto desde o momento em que se diagnostica a neoplasia até o restante da vida dos animais.

Dentre as variadas modalidades diagnósticas, a utilidade da imaginologia destaca-se em termos de diagnóstico dos tumores. Ela é importante especialmente na identificação precoce de neoplasmas em estágios iniciais de desenvolvimento e nos quadros onde exames complementares rotineiros costumam ser pouco específicos, à semelhança do que ocorre nos casos das neoplasias relatadas. Como discutido anteriormente, a modalidade de diagnóstico por imagem fornece ferramentas capazes de detectar, caracterizar macroscopicamente e, dependendo da técnica, até mesmo fisiologicamente as massas tumorais. Neste sentido destacam-se a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC). A tomografia por emissão de pósitrons, por exemplo, possui vantagens distintas na detecção de tumores, pois tem alta penetração tecidual e propriedades não invasivas capazes de monitorar características metabólicas e moleculares dos oncócitos (SHARMA et al., 2005; ZHANG et al., 2018).

Os avanços no entendimento da microbiologia do câncer são importantes. De acordo com Michishita et al. (2014), há evidência crescente de que apenas uma pequena fração de células cancerígenas está envolvida na iniciação, progressão, recorrência e metástase tumoral de vários tipos de neoplasmas. Essas células são conhecidas como CITs (Células Iniciadoras de Tumor). Elas são tidas como menos sensíveis à quimioterapia e à radioterapia (LINDEMAN; VISVADER, 2008; MICHISHITA et al., 2014) e, ademais, são capazes de auto-regeneração e diferenciação em múltiplos fenótipos. Já foi descoberto que tais células são a fonte de vários tumores sólidos, incluso o câncer de mama e o carcinoma hepatocelular (AL-HAJJ et al., 2003; LINDEMAN; VISVADER, 2008). Em razão disto, as CITs revelam-se uma temática capaz de gerar informações produtivas, especialmente no tocante à terapêutica e o diagnóstico do câncer.

O TNM é uma ferramenta valiosa quanto ao estadiamento dos tumores. Esse sistema costuma subsidiar o prognóstico de vários pacientes oncológicos, norteia as estratégias terapêuticas e pode caracterizar o comportamento dos tumores no organismo, especialmente quanto às metástases. O estadiamento clínico (TNM) e histológico (graus) dos neoplasmas incide na presunção do prognóstico para o paciente e deve preceder o início de qualquer tratamento. Ressaltando essa lógica, Gospodarowicz et al. (2017) afirmaram que é importante registrar de maneira acurada informações acerca da extensão anatômica dos cânceres no

momento do diagnóstico a fim de cumprir com os seguintes objetivos: 1- Auxiliar o clínico no planejamento terapêutico; 2- Dar algum indício do prognóstico de sobrevivência; 3- Auxiliar na avaliação dos resultados da terapêutica utilizada; 4- Facilitar a troca de informações entre os centros de tratamento; 5- Contribuir para a investigação continuada sobre o câncer; 6- Subsidiar atividades que visem o controle do câncer.

Da mesma maneira que nos humanos, o animal portador de neoplasia não sofre apenas com o tumor e sua localização, mas também com vários problemas subjacentes — as chamadas síndromes paraneoplásicas (KUBOTA et al., 2013). Por isso, também é necessário o estudo de estratégias que auxiliem não só na terapêutica do câncer em si, mas também nos efeitos secundários da doença. Os profissionais envolvidos precisam estar preparados e munidos de opções praticáveis com vistas a promover atendimento veterinário de qualidade aos clientes e, consequentemente, saúde aos animais.

A literatura médica é prolífera e novas ferramentas terapêuticas surgem a todo momento. Atualmente, por exemplo, tem estado em pauta o estudo do uso e da associação de vitaminas na suplementação de terapias anticâncer tanto em modelos laboratoriais (CHEN et al., 2015), quanto em animais de companhia (MELLANBY, 2016; VERBRUGGHE; WEIDNER, 2017). O uso de ômega também já vem sendo discutido há algum tempo e seus efeitos terapêuticos ocupam lugar de destaque no contexto dos tratamentos adjuvantes em animais e humanos (CARMO; CORREIA, 2009; BAUER, 2016).

Há alguns anos vem se descobrindo o potencial de várias substâncias e métodos no tratamento do câncer, especialmente na medicina alternativa. Um exemplo disso é o uso em humanos (e bem mais recentemente na veterinária) de componentes de plantas *Cannabis* (canabinoides) como ferramentas contra os efeitos adversos da quimioterapia (GYLES, 2016), da dor no câncer (LANDA et al., 2018), como agentes antitumorais (PYSZNIAK et al., 2016; BOGDANOVIĆ et al., 2017; LIKAR; NAHLER, 2017), entre outros. Entretanto, ainda se fazem necessárias mais pesquisas acerca dos referidos usos desses componentes, principalmente em animais. São também promissores os estudos sobre o uso de polifenóis, que podem atuar benéficamente contra os efeitos deletérios celulares causados pelas neoplasias (MICCADEI; MILEO, 2016). Tem-se descoberto que esses compostos possuem poder antioxidante, anticarcinógeno e reparador do DNA.

No presente caso relatado, a melhora do prognóstico foi relativamente boa dentro do período pós-cirúrgico e quimioterápico. Como relatado na literatura veterinária, o carcinoma hepatocelular é uma neoplasia que costuma ter prognóstico bom quando há diagnóstico e exérese precoces, bem como em casos de massas pequenas e/ou individualizadas. Contudo, o

quadro do paciente canino piorou bastante com a reincidência do carcinoma de células transicionais da vesícula urinária. Acreditou-se que as complicações na saúde do animal tenham sido especialmente pelos efeitos negativos da quimioterapia, a qual foi empregada para tentar tratar o CCT recidivante. Como bem ilustra a literatura, diversos efeitos negativos da terapia antineoplásica são conhecidos na ciência médica (IWAMOTO, 2013).

A conduta clínica utilizada pela equipe veterinária no referido caso angariou aproximadamente 2 anos de sobrevida ao paciente após a exérese tumoral, com relativa melhora na sua qualidade de vida. De fato, como visto nos estudos citados no presente trabalho, a sobrevida dos cães acometidos por CCTs costuma ser relativamente baixa. Conforme relatou Rossetto et al. (2009), o tratamento cirúrgico é geralmente paliativo devido ao envolvimento do trígono vesical e da uretra. A completa exérese cirúrgica é frequentemente impedida pelo fato do CCT ser infiltrativo em cães. Não obstante, Fulkerson e Knapp (2015) afirmaram que 75% dos cães respondem favoravelmente ao tratamento para o CCT e podem obter de alguns meses a um ano (ou até mais) de boa qualidade de vida. Ademais, terapias promissoras para o tratamento dos CCTs estão surgindo e novas descobertas em cães também podem ajudar nos casos em humanos.

É cada vez mais necessária e urgente dentro da comunidade veterinária a busca pela realização de pesquisas e estudos clínicos envolvendo prevenção e tratamento das neoplasias. Dentro do caso em questão, faz-se mister ressaltar a importância do acompanhamento veterinário aliado à colaboração e à preocupação do proprietário, o qual usou de todas as opções acessíveis para tratar seu cão e, mesmo com uma doença tão desafiadora e atípica em curso, obter o máximo de qualidade de vida para o mesmo.

REFERÊNCIAS

- ALENZA, M. D. P. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, 41, 2000. 287-291.
- AL-HAJJ, M. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 100, 2003. 3983-3988.
- ALLSTADT, S. D. et al. Randomized Phase III Trial of Piroxicam in Combination with Mitoxantrone or Carboplatin for First-Line Treatment of Urogenital Tract Transitional Cell Carcinoma in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 29, 2015. 261-267.
- BAE, I.-H. et al. Genitourinary rhabdomyosarcoma with systemic metastasis in a young dog. **Veterinary Pathology**, 44, 2007. 518-520.
- BAUER, J. E. The essential nature of dietary omega-3 fatty acids in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 249, 2016. 1267-1272.
- BATISTA, K. B.; DOMINGOS, R. R. B. **Carcinoma hepatocelular em cão: relato de caso**. Monografia em Clínica Médica de Pequenos Animais — CMPA: Vitória - ES, 2008.
- BENIGNI, L. et al. Lymphoma affecting the urinary bladder in three dogs and a cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 47, 2006. 592-596.
- BENTUBO, H. D. L. et al. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, 37, 2007. 1021-1026.
- BOGDANOVIĆ, V.; MRDJANOVIĆ, J.; BORISHEV, I. A Review of the Therapeutic Antitumor Potential of Cannabinoids. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 23, 2017. 831-836.
- BRONSON, R. T. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. **American Journal of Veterinary Research**, 43, 1982. 2057-2059.
- BRUNNER, C. H. M. et al. Eletroquimioterapia no tratamento de melanoma oral em cão domestico. **Revista Nosso Clínico**, 13, 2010. 6-10.
- BRYAN, J. N. et al. A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. **The Prostate**, 67, 2007. 1174-1181.
- CARMO, M. C. N. S.; CORREIA, M. I. T. D. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 55, 2009. 279-287.
- CARVALHO, M. B. et al. Neoplasias do Sistema Urinário. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. D. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 37, p. 461-477.
- CENTER, S. A. et al. Diagnostic efficacy of serum alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase in dogs with histologically confirmed hepatobiliary disease: 270 cases (1980-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 201, 1992. 1258-1264.

CENTER, S. A. Interpretation of liver enzymes. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, 37, 2007. 297-333.

CERVELLO, M. et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: novel agents on the horizon. **Oncotarget**, 3, 2012. 236.

CHAI, M. et al. Pharmacokinetics of intravesical doxorubicin in superficial bladder cancer patients. **The Journal of Urology**, 152, 1994. 374-378.

CHEN, D. et al. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. **Clinical Cancer Research**, 9, 2003. 363-369.

CHEN, N. et al. Vitamin B2 Sensitizes Cancer Cells to Vitamin-C-Induced Cell Death via Modulation of Akt and Bad Phosphorylation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 63, 2015. 6739-6748.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. **JAMA Oncology**, 1, 2015. 296-305.

CHUN, R. et al. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983-1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 209, 1996. 1588-1591.

CHUN, R. et al. Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 11, 1997. 279-283.

CIAPUTA, R. et al. Immunohistochemical analysis of metastasising hepatocellular carcinomas in dogs. **Veterinari Medicina**, 61, 2016. 546-552.

CLARKE, M. F. et al. Cancer stem cells — perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. **Cancer research**, 66, 2006. 9339-9344.

CLAYTON, E. Fan et al. A case of primary clear cell hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver: an immunohistochemical and ultrastructural study. **Rare Tumors**, 4, 2012. 89-91.

COLES, B. F. et al. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression. **Pharmacogenetics and Genomics**, 11, 2001. 663-669.

CONSTANT, C. et al. Gadoxetate Disodium (gd-eob-dtpa) Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging Characteristics Of Hepatocellular Carcinoma In Dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 57, 2016. 594-600.

COSTA, L. F. **Nomenclatura das Neoplasias**. Disponível em: http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_384_desc_Oncologia_pagina__subtopico_40_busca_riti on journal, v. 3, n. 1, p. 19, 2004./. Acesso em: 4 de abril de 2018.

COWEN, S. et al. High-fat, high-calorie diet enhances mammary carcinogenesis and local inflammation in MMTV-PyMT mouse model of breast cancer. **Cancers**, 7, 2015. 1125-1142.

SOUZA, K. D. S. et al. Carcinoma hepatocelular em canino - relato de caso. In: **JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO**, 13, Recife: 2013.

DAVID, A. R.; ZIMMERMAN, M. R. Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. **Nature Reviews Cancer**, 10, 2010. 728.

DECKER, B. et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer-evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. **Molecular Cancer Research**, 2015. Disponível em: <<http://mcr.aacrjournals.org/content/early/2015/03/12/1541-7786.MCR-14-0689>>. Acesso em 10 de Julho de 2018.

DENOIX, P. F. Enquete permanent dans les centres anticancereaux. **Bull Inst Natl Hyg**, 1, 1946. 70-75.

DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research**, 68, 2008. 8643-8653.

DIAS, L. P. et al. Effects of intravesical therapy with platelet-rich plasma (PRP) and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in non-muscle invasive bladder cancer. **Tissue and Cell**, 52, 2018. 17-27.

DIXON-MUELLER, R.; WASSERHEIT, J. **The culture of silence. Reproductive tract infections among women in the Third World**. 1991. Disponível em: <<https://www.popline.org/node/314272>>. Acesso em 10 de Julho de 2018.

DOBSON, J. M. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. **ISRN Veterinary Science**, 2013, 2013.

DONALDSON, M. S. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. **Nutrition Journal**, 3, 2004. 19.

HORTA, R. S. et al. Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imuno-histoquímica. **Ciência Rural**, 42, 2012.

DOW, S. W. et al. Perianal adenomas and hypertestosteronemia in a spayed bitch with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 192, 1988. 1439-1441.

DUESBERG, P. Chromosomal chaos and cancer. **Scientific American**, 296, 2007. 52-59.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. **Tratado de anatomia veterinária**. Elsevier: Brasil, 2004. 134.

DYET, John F. **Textbook of endovascular procedures**. Churchill Livingstone, 2000 p. 357-367.

EHRlich, Paul. Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. **Archiv für mikroskopische Anatomie**, 13, 1877. 263-277.

EL-BAYOUMY, K. Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. **Chemical Research in Toxicology**, 5, 1992. 585-590.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, 56, 2012. 908-943.

FERNANDES, S. C.; PEREIRA, C. R.; DALECK, C. R. et al. Intravesical cisplatin in the treatment for transitional cell carcinoma of the bladder trigone in a dog: Case report. **Veterinary and Comparative Oncology**, 7, 2009. 80-97.

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 28, 2008. 223-230.

FILOMENO, M. et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. **British Journal of Cancer**, 112, 2015. 1816.

FRANKEL, A. E. et al. Nature and distribution of feline sarcoma virus nucleotide sequences. **Journal of Virology**, 30, 1979. 821-827.

FREEMAN, H. P. Poverty, culture, and social injustice: determinants of cancer disparities. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 54, 2004. 72-77.

FUKUSHIMA, K. et al. CT characteristics of primary hepatic mass lesions in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 53, 2012. 252-257.

FULKERSON, C. M.; KNAPP, D. W. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. **The Veterinary Journal**, 205, 2015. 217-225.

GELBERG, H. B. Urinary bladder mass in a dog. **Veterinary Pathology**, 47, 2010. 181-184.

GIFFEN, P. S. et al. Alpha-glutathione S-transferase in the assessment of hepatotoxicity — its diagnostic utility in comparison with other recognized markers in the Wistar Han rat. **Toxicologic Pathology**, 30, 2002. 365-372.

GINALDI, S. et al. Ultrasonographic patterns of hepatic lymphoma. **Radiology**, 136, 1980. 427-431.

GLICKMAN, L. T. et al. Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues**, 28, 1989. 407-414.

GLICKMAN, L. T. et al. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 224, 2004. 1290-1297.

GOBAR, G. M.; CASE, J. T.; KASS, P. H. Program for surveillance of causes of death of dogs, using the Internet to survey small animal veterinarians. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 213, 1998. 251-256.

GOSPODAROWICZ, M. K.; BRIERLEY, J. D.; WITTEKIND, C. **TNM classification of malignant tumours**. John Wiley & Sons, 2017. 1-2.

GRIEBIE, E. R. et al. Evaluation of canine hepatic masses by use of triphasic computed tomography and B-mode, color flow, power, and pulsed-wave Doppler ultrasonography and correlation with histopathologic classification. **American Journal of Veterinary Research**, 78, 2017. 1273-1283.

GRIMMER, G. Environmental carcinogens: polycyclic aromatic hydrocarbons. **Crc Press**, 2018.

GROSS, L. et al. **Oncogenic viruses**. Oxford: Pergamon Press, 1961.

GUICHARD, C. et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. **Nature Genetics**, 44, 2012. 694.

GYLES, C. Marijuana for pets?. **The Canadian Veterinary Journal**, 57, 2016. 1215.

HAMILTON, S. R. 8 Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. **Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System**, 2000. 157-199.

HENG, H. G. et al. Smooth muscle neoplasia of the urinary bladder wall in three dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 47, 2006. 83-86.

HENRY, C. J. et al. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. **Clinical Cancer Research**, 9, 2003. 906-911.

HERR, H. W. et al. Effect of intravesical bacillus calmette-guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. **Cancer**, 51, 1983. 1323-1326.

HONG, C. M. et al. Prognostic value of metabolic parameters of 18F-FDG PET/CT and apparent diffusion coefficient of MRI in Hepatocellular carcinoma. **Clinical Nuclear Medicine**, 42, 2017. 95-99.

HUPPERTZ, A. et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoteric acid-enhanced MR images with intraoperative findings. **Radiology**, 230, 2004. 266-275.

INCIO, J. et al. Obesity-induced inflammation and desmoplasia promote pancreatic cancer progression and resistance to chemotherapy. **Cancer Discovery**, 6, 2016. 852-869.

INKELMANN, M. A. et al. Neoplasmas do sistema urinário em 113 cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 31, 2011. 1102-1107.

INOUE, K. 5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for bladder cancer. **International Journal of Urology**, 24, 2017. 97-101.

ISLAM, M. K. et al. Manganese Complex of Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA) – Benzothiazole Aniline (BTA) Conjugate as a Potential Liver-Targeting MRI Contrast Agent. **Journal of Medicinal chemistry**, 60, 2017. 2993-3001.

IVANČIĆ, M.; LONG, F.; SEILER, G. S. Contrast harmonic ultrasonography of splenic masses and associated liver nodules in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 234, 2009. 88-94.

IWAMOTO, T. Clinical application of drug delivery systems in cancer chemotherapy: review of the efficacy and side effects of approved drugs. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 36, 2013. 715-718.

JENSEN, O. M.; MACLENNAN, R.; WAHRENDORF, J. Diet, bowel function, fecal characteristics, and large bowel cancer in Denmark and Finland. **Nutrition and Cancer**, 4, 1982. 5-19.

JOHNSON, K. A. et al. Splenomegaly in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 3, 1989. 160-166.

JONES, I. D. et al. Associations between dual-phase computed tomography features and histopathologic diagnoses in 52 dogs with hepatic or splenic masses. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 57, 2016. 144-153.

KAPATKIN, A. S. et al. Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983-1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 201, 1992. 1077-1079.

KATYAL, S. et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. **Radiology**, 216, 2000. 698-703.

KEMP, S. D. et al. A comparison of hepatic ultrasonographic features and histopathologic diagnosis in canine liver disease: 138 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 27, 2013. 806-813.

KESSLER et al. Primary malignant lymphoma of the urinary bladder in a dog: longterm remission following treatment with radiation and chemotherapy. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, 150, 2008. 565-569.

KHANNA, C.; ROSENBERG, M.; VAIL, D. M. A review of paclitaxel and novel formulations including those suitable for use in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 29, 2015. 1006-1012.

KIM, R. et al. Intravesical dimethyl sulfoxide inhibits acute and chronic bladder inflammation in transgenic experimental autoimmune cystitis models. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, Chicago, 20 October 2010. 1-9.

KINSEY, J. R. et al. Factors associated with long-term survival in dogs undergoing liver lobectomy as treatment for liver tumors. **The Canadian Veterinary Journal**, 56, 2015. 598.

KITIYAKARA, T. et al. The detection of hepatocellular carcinoma (HCC) from patients' breath using canine scent detection: a proof-of-concept study. **Journal of Breath Research**, 11, 2017.

KNAPEN, M. F. C. M. et al. A marker for hepatocellular damage. **The Lancet**, 355, 2000. 1463-1464.

KNAPP, D. W. Animal models: naturally occurring canine urinary bladder cancer. **Textbook of Bladder Cancer**. Oxon, United Kingdom: Taylor and Francis, 2006. 171-175.

KNAPP, D. W. et al. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, 2000. 47-59.

KNAPP, D. W. et al. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, 29, 1992. 214-218.

KNAPP, D. W. et al. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. **ILAR Journal**, 55, 2014. 100-118.

KUBOTA, T. A.; REPETTI, C. S. F.; SIMÕES, J. G. S. Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos: revisão de literatura. **Revista Nosso Clínico**, 95, 2013. 20- 27.

KUTARA, K. et al. Triple-phase helical computed tomography in dogs with hepatic masses. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 55, 2014. 7-15.

LAHAT, G. et al. Vimentin is a novel anti-cancer therapeutic target; insights from in vitro and in vivo mice xenograft studies. **PloS One**, 5, 2010.

LAMB, Christopher R. Veterinary diagnostic imaging: Probability, accuracy and impact. **The Veterinary Journal**, 215, 2016. 55-63.

LANDA, L. et al. Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc**, 162, 2018.

LEYVA, F. J. et al. Histopathologic characteristics of biopsies from dogs undergoing surgery with concurrent gross splenic and hepatic masses: 125 cases (2012-2016). **BMC Research Notes**, 11, 2018. 122.

LIDBURY, J. A.; SUCHODOLSKI, J. S. New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. **The Veterinary Journal**, 215, 2016. 87-95.

LIJINSKY, W. N-nitrosamines as environmental carcinogens. **Nature**, 225, 1970. 21-23.

LIKAR, R.; NAHLER, G. The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. **Neuro-Oncology Practice**, 4, September 2017. 151-160.

LIPTAK, J. M. et al. **Liver tumors in cats and dogs**. 2004. Disponível em: <<http://www.vetfolio.com/oncology/liver-tumors-in-cats-and-dogs>> Acesso em: 30 de junho de 2018.

LIPTAK, J. M. et al. Transurethral resection in the management of urethral and prostatic neoplasia in 6 dogs. **Veterinary Surgery**, 33, 13 September 2004. 505-516.

LIPTAK, J. M. **Hepatobiliary tumors**. In: WITHROW S. J.; MACEWEN, E. G. Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St. Louis (MO): Elsevier, 2013. 405-412.

LU, Z. et al. Paclitaxel- loaded gelatina nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. **Clinical Cancer Research**, 10, November 2004. 7677-7684.

MACDONALD, G. A. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. **Clinics in Liver Disease**, 5, 1 February 2001. 69-85.

MACLACHLAN, N. J.; CULLEN, J. M. **Fígado Sistema Biliar e Pâncreas Exócrino**. In: THOMSON, R. G. Patologia Veterinária Especial. Manole: São Paulo, 1990. Cap. 5, p. 265-307.

MAGNE, M. L.; WITHROW, S. J. Hepatic neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15, 1985. 243-256.

MARKS, L. B. et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. **International Journal of Radiation Oncology •Biology• Physics**, 31, 30 March 1995. 1257-1280.

MASSERDOTTI, C.; DRIGO, M. Retrospective study of cytologic features of well-differentiated hepatocellular carcinoma in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, 41, 22 May 2012. 382-390.

MATTHEWS, R.; GUPTA, R. Invasive Small Cell Bladder Cancer. In: **PET/MR Imaging**. Springer, 2018. 207-209.

MELLANBY, R. J. Beyond the skeleton: the role of vitamin D in companion animal health. **Journal of Small Animal Practice**, 57, 18 March 2016. 175-180.

MEUTEN, D. **Tumors in domestic animals**. John Wiley & Sons, 2016. 1-18.

MICHELL, A.R. Longevity of british breeds of dogs and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. **Veterinary Record**, 145, 1 November 1999. 625-629.

MICHISHITA, M. et al. Identification of tumor-initiating cells in a canine hepatocellular carcinoma cell line. **Research in Veterinary science**, 96, April 2014. 315-322.

MILEO, A. M.; MICCADEI, S. Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease: new therapeutic strategies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016, 1-17.

MIYATA, Y. et al. Intraoperative imaging of hepatic cancers using γ glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. **Scientific Reports**, 7, 14 June 2017. 1-10.

MOHAMMED, S. I. et al. Effects of the Cyclooxygenase Inhibitor, Piroxicam, in Combination with Chemotherapy on Tumor Response, Apoptosis, and Angiogenesis in a Canine Model of Human Invasive Urinary Bladder Cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**, 2, February 2003. 183-188.

MONLUX, A. W. et al. A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine. **American Journal of Veterinary Research**, 17, 1956. 646-677.

MOULTON, J. **Tumors in domestic animals**. Univ of California Press, 1978. 1.

MULLIGAN, R. M. Primary liver-cell carcinoma (hepatoma) in the dog. **Cancer Research**, 9, 1949. 76.

MUTSAERS, A. J.; WIDMER, W. R.; KNAPP, D. W. Canine transitional cell carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 17, 2003. 136-144.

NAKAMURA, K. et al. Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 51, 4 January 2010. 79-85.

NEUMANN, S.; KAUP, F. Usefulness of Ki-67 proliferation marker in the cytologic identification of liver tumors in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, 34, 2005. 132-136.

NORRIS, A. M. et al. Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 6, May 1992. 145-153.

NORSA'ADAH, B.; NURHAZALINI-ZAYANI, C. G. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in north-east Peninsular Malaysia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 14, 2013. 6955-6969.

NOWAK, M.; MADEJ, J. Prevalence of neoplasms in domestic animals in Lower Silesia between 2000-2004. **Medycyna Weterynaryjna**, 62, 2006. 900-904.

NOWAK, M. et al. Manifestation of tumours in domestic animals in Lower Silesia in 2005-2008. **Bull Vet Inst Pulawy**, 54, 25 January 2010. 229-236.

O'BRIEN, C. et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. **Nature**, 445, 4 January 2007. 106-110.

O'BRIEN, R. et al. Contrast harmonic ultrasound of spontaneous liver nodules in 32 dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 45, 18 November 2004. 547-553.

O'BRIEN, R. Improved detection of metastatic hepatic hemangiosarcoma nodules with contrast ultrasound in three dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 48, 28 February 2007. 146-148.

OGIHARA, K. et al. Analysis of L-type amino acid transporter in canine hepatocellular carcinoma. **Journal of Veterinary Medical Science**, 77, 2015. 527-534.

OGILVIE, G. K. et al. Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 198, 1991. 1618-1621.

OSBORNE, C. A. et al. Neoplasms of the canine and feline urinary bladder: incidence, etiologic factors, occurrence and pathologic features. **American Journal of Veterinary Research**, 29, 1968. 2041.

OWEN, L. N.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **TNM classification of tumours in domestic animal**. 1980.

OXENHANDLER, R. W. et al. Malignant melanoma in the Sinclair miniature swine: an autopsy study of 60 cases. **The American Journal of Pathology**, 96, 1979. 707.

OZER, J. et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. **Toxicology**, 245, 20 March 2008. 194-205.

PAMUKCU, A. M. **Tumors of the urinary bladder in domesticated animals**. In: Pathology of Bladder Cancer (1983). CRC Press, 2017. 163-196.

PASSOS, G. R. et al. Intravesical Thalidomide boosts bacillus Calmette-Guérin (BCG) in non-muscle invasive bladder cancer treatment. **Medical Oncology**, 35, January 2018. 3.

PATEL, A. D. et al. Medscape. **Hepatocellular Carcinoma Staging**, 2018. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/2007061-overview>>. Acesso em: 04 de Julho de 2018.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. **Veterinary Pathology**, 17, 1980. 553-564.

PATNAIK, A. K. et al. Canine hepatocellular carcinoma. **Veterinary Pathology**, 18, 1981. 427-438.

PAZZI, P. et al. *Spirocerca lupi* induced oesophageal neoplasia: Predictors of surgical outcome. **Veterinary Parasitology**, 250, 30 January 2018. 71-77.

PLUMMER, M. et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. **International Journal of Cancer**, 136, 2015. 487-490.

POLLARD, R. E. et al. Feasibility of quantitative contrast ultrasound imaging of bladder tumors in dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, 58, January 2017. 70-72.

POPP, J. A. **Tumors of the Liver, Gall Bladder, and Pancreas**. In: Tumors in domestic animals. University of California Press, 1990. 436-457.

POTTS, P. **Cancer scroti**. Chirurgical observations. London: Hawes, Clarke & Collins, 1775. 63-68.

PROSCHOWSKY, H. F. et al. Mortality of purebreed and mixedbreed dogs in Denmark. **Preventive Veterinary Medicine**, 58, 30 April 2003. 63-74.

PYSZANIAK, M.; TABARKIEWICZ, J.; ŁUSZCZKI, J. J. Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy — biological pathways and clinical significance. **OncoTargets and therapy**, 9, 18 July 2016. 4323-4336.

QUAIA, E. et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. **European Radiology**, 16, 22 March 2006. 1599-1609.

RADITIC, D. M.; BARTGES, J. W. Evidence-based integrative medicine in clinical veterinary oncology. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, 44, September 2014. 831-853.

RAGHAVAN, M. et al. Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 225, 1 August 2004. 389-394.

RAMAIAH, S. K.; ALLEMAN, A. R. Cytologic evaluation of the liver: aspiration findings and limitations. **Compendium**, 24, October 2002. 798-810.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C. Immunohistochemical characterization of canine hyperplastic hepatic lesions and hepatocellular and biliary neoplasms with monoclonal antibody hepatocyte paraffin 1 and a monoclonal antibody to cytokeratin 7. **Veterinary Pathology**, 38, 1 November 2001. 636-643.

RAMOS-VARA, J. A. et al. Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. **Veterinary Pathology**, 40, 1 January 2003. 55-62.

REGAN, D. et al. Cancer immunotherapy in veterinary medicine: Current options and new developments. **The Veterinary Journal**, 207, January 2016. 20-28.

RENWICK, A. G.; DRASAR, B. S. Environmental carcinogens and large bowel cancer. **Nature**, 263, 16 September 1976. 234-235.

RICCI-VITIANI, L. et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. **Nature**, 445, 4 January 2007. 111-115.

RONOT, M. et al. Functional imaging in liver tumours. **Journal of Hepatology**, 65, 5 November 2016. 1017-1030.

ROSSETTO, V. J. V. et al. **Exérese radical de carcinoma de células transicionais de bexiga em cão: tempo de sobrevida superior a dois anos**. 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/313377267_EXERESE_RADICAL_DE_CARCIOMA_DE_CELULAS_TRANSICIONAIS_DE_BEXIGA_EM_CAO_TEMPO_DE_SOBREVIDA_SUPERIOR_A_DOIS_ANOS>. Acesso em 26 de junho de 2018.

SAMUELSON, D. A. **Sistema Digestório II: Glândulas**. In: SAMUELSON, D. A. Tratado de Histologia Veterinária. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 15, 347.

SCHAFER, K. A. et al. A canine model of familial mammary gland neoplasia. **Veterinary Pathology**, 35, 1 May 1998. 168-177.

SCHAT, K. A.; CALNEK, B. W.; FABRICANT, J. Characterisation of two highly oncogenic strains of Marek's disease virus. **Avian Pathology**, 11, 1982. 593-605.

SCHLAGETER, M. et al. Histopathology of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology**, 20, 21 November 2014. 15955-15964.

SCHUCH, I. D.; GRECCO, F. B. **Estudo Retrospectivo de Carcinoma Hepatocelular Diagnosticado em Diferentes Espécies Domésticas Durante o Período de 1978 a 2006**. 2006. Disponível em: <www.ufpel.edu.br/cic/2006/arquivos/CA_01670.rtf>. Acesso em: 10 de julho de 2018.

SCHULMAN, C. C. et al. Prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: an EORTC randomized trial comparing thiotepa, an epipodophyllotoxin (VM26) and TUR alone. **European Urology**, 8, 1982. 207-212.

SHARMA, V. et al. Characterization of a $^{67}\text{Ga}/^{68}\text{Ga}$ Radiopharmaceutical for SPECT and PET of MDR1 P-Glycoprotein Transport Activity In Vivo: Validation in Multidrug-Resistant Tumors and at the Blood-Brain Barrier. **The Journal of Nuclear Medicine**, 46, February 2005. 354-364.

SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. **British Journal of Nutrition**, 113, 28 January 2015. 278-283.

SLEDGE, D. G. et al. Differences in expression of uroplakin III, cytokeratin 7, and cyclooxygenase-2 in canine proliferative urothelial lesions of the urinary bladder. **Veterinary Pathology**, 52, 2015. 74-82.

SOMBOON, K.; SIRAMOLPIWAT, S.; VILAICHONE, R. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in the central region of Thailand. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 15, 2014. 3567-3570.

SOMI, M. H. et al. Is there any relationship between food habits in the last two decades and gastric cancer in North-Western Iran? **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 16, 2015. 283-290.

STROMBECK, D. R.; GUILFORD, W. G. **Hepatic neoplasms**. In: GUILFORD W.G., CENTER S.A., STROMBECK D.R., WILLIAMS D.A., MEYER D.J. Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Saunders, 1996. 847-859.

SUDHAKAR, A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. **Journal of Cancer Science & Therapy**, 1, December 2009.1-4.

SUN, H.; SONG, T. Hepatocellular carcinoma: advances in diagnostic imaging. **Drug Discoveries & Therapeutics**, 9, 2015. 310-318.

SWANN, H. M.; BROWN, D. C. Hepatic lobe torsion in 3 dogs and a cat. **Veterinary Surgery**, 30, Philadelphia, September 2001. 482-486.

TEDARDI, M. V. et al. **Epidemiologia e Etiologia do Câncer**. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. D. Oncologia em Cães e Gatos. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 1, p. 1-28.

TEIXEIRA, M. Explicação diversa para a origem do câncer, com foco nos cromossomos, e não nos genes, ganha corpo no establishment científico. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, 10, São Paulo, Dezembro de 2007. 664-676.

TERRA, E. M.; FERREIRA, T. M. M. R.; RODRIGUES, L. **Neoplasias hepáticas**. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. D. Oncologia em Cães e Gatos. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 31, p. 414-421.

TESHIMA, T. et al. Hepatocellular carcinoma in a young dog. **The Canadian Veterinary Journal**, 54, September 2013. 845-848.

VALLI, V. E. et al. Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. **Journal of Comparative Pathology**, 113, August 1995. 113-130.

VAN SPRUNDEL, R. G. H. M. et al. Classification of primary hepatic tumours in the dog. **The Veterinary Journal**, 197, September 2013. 596-606.

VAN SPRUNDEL, R. G. H. M. et al. Classification of primary hepatic tumours in the cat. **The Veterinary Journal**, 202, November 2014. 255-266.

VISVADER, J. E.; LINDEMAN, G. J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. **Nature reviews cancer**, 8, 11 September 2008. 755-768.

WAIDELICH, R. et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. **The Journal of Urology**, 165, June 2001. 1904-1907.

WEIDNER, N.; VERBRUGGHE, A. Current knowledge of vitamin D in dogs. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 57, 2017. 3850-3859.

WEISSE, C. et al. Percutaneous arterial embolization and chemoembolization for treatment of benign and malignant tumors in three dogs and a goat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 221, 15 November 2002. 1430-1436.

WERNER, P. R. **Patologia geral veterinária aplicada**. São Paulo: Roca, 2010. 189-230.

WIENTJES, M. G.; BADALAMENT, R. A.; AU, J. L.-S. Use of pharmacologic data and computer simulations to design an efficacy trial of intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, 32, July 1993. 255-262.

WILLIS, R. A. **The spread of tumours in the human body**. London: Butterworth, 1952.

WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal clinical oncology**. St. Louis: [s.n.], 2007. 846.

WORMSER, C.; REETZ, J. A.; GIUFFRIDA, M. A. Diagnostic accuracy of ultrasound to predict the location of solitary hepatic masses in dogs. **Veterinary Surgery**, 45, February 2016. 208-213.

WYNDER, E. L.; SHIGEMATSU, T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. **Cancer**, 20, September 1967. 1520-1561.

YANG, J. D.; ROBERTS, L. R. Hepatocellular carcinoma: a global view. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, 7, 13 July 2010. 448-458.

YUAN, T.-H. et al. Increased cancers among residents living in the neighborhood of a petrochemical complex: A 12-year retrospective cohort study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, 221, March 2018. 308-314.

ZHANG, C. et al. A near-infrared fluorescent heptamethine indocyanine dye with preferential tumor accumulation for in vivo imaging. **Biomaterials**, September 2010. 6612-6617.

ZHANG, C. et al. NIRF Optical/PET Dual-Modal Imaging of Hepatocellular Carcinoma Using Heptamethine Carbocyanine Dye. **Contrast Media & Molecular Imaging**, 8 March 2018. 1-12.

ZHANG, S. et al. Radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: the latest research progress and clinical application. **American Journal of Cancer Research**, 1 February 2015. 854-868.

ZHANG, W. et al. Autocrine/paracrine human growth hormone stimulated miRNA 96-182-183 cluster promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in breast cancer. **Journal of Biological Chemistry**, 14 April 2015. 1-29.

ZHU, F.-L. et al. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 16, 2015. 719-722.